

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Historia de los trasplantes hepáticos : estudio de un modelo
de trasplante heterotópico del hígado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Manuel Garcia-Morán López

Madrid, 2015

R. 445.906

~~File~~ DE 616.36-089.843

GAR

MANUEL GARCIA-MORAN LOPEZ

7A 1557

**HISTORIA
DE LOS TRANSPLANTES HEPATICOS.
ESTUDIO DE UN MODELO DE
TRANSPLANTE HETEROTOPICO
DEL HIGADO**

BIBLIOTECA UCM



5305655944

Tesis Doctoral leída el día 22 de marzo de 1973 en la Facultad de
Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Tribunal:

Profesor RAFAEL VARA LOPEZ, Presidente

Profesor ALFONSO DE LA FUENTE CHAOS, Director de la Tesis

Profesor ARTURO FERNANDEZ CRUZ

Profesor ALFREDO CARRATO IBAÑEZ

Profesor HIPOLITO DURAN SACRISTAN



Calificación:

SOBRESALIENTE CUM LAUDE

DEDICATORIA

Quiero dar las gracias y dedicar esta Tesis a cuantos de alguna manera han contribuido a hacerla posible, muy especialmente a:

Profesor Carlos Jiménez Díaz y sus colaboradores de la Clínica de la Concepción, en particular el profesor Eloy López García, el profesor José Carlos de Oya y el doctor José Parra, adelantado de la transplatación en España, quienes de 1956 a 1960, siendo yo estudiante e interno de la Clínica, despertaron mi interés por la investigación.

Profesor Jean-Louis Lortat-Jacob, profesor Jean-Nöel Maillard, profesor Claude-André Richard, profesor François Fékété, doctor Louis René y profesor Philippe Blondeau, quienes de 1960 a 1964 me iniciaron con afabilidad y paciencia en la moderna cirugía hepática.

Profesor Alfonso de la Fuente Chaos, quien tuvo a bien dirigir mi trabajo interesándose constantemente por él, acogiéndome siempre con afecto, y señalándome en todo momento el camino a seguir.

Doctor Joaquín García-Morán, quien, además de su enseñanza continua y de su paternal apoyo y comprensión, me prestó estrecha colaboración en la redacción y puesta a punto del manuscrito.

Profesor Severo Ochoa, quien me aconsejó y ayudó con cariñosa sencillez y simpatía.

Profesor S. Arthur Localio, quien puso generosamente a mi alcance todos los medios materiales para iniciar el programa de transplan-

tes hepáticos de la New York University con el proyecto de aplicar algún día en humanos la experiencia adquirida.

Profesor Thomas E. Starzl y su equipo de la Universidad de Colorado, quienes durante mi estancia en Denver fueron para mí un extraordinario ejemplo de actividad quirúrgica, seriedad en la investigación y humanidad a toda prueba.

Doctor John H. C. Ranson, quien me ayudó con el máximo interés en la última parte de los experimentos, haciendo los cálculos estadísticos y continuando el programa a mi retorno a España.

Profesor Quentin J. Valensi y profesor Frederick F. Becker, quienes hicieron los estudios histológicos de las distintas series de experimentos.

SUMARIO

| | Págs. |
|---|-------|
| PREFACIO | 9 |
| INTRODUCCION | 11 |
| LIBRO PRIMERO: BOSQUEJO HISTORICO DE LOS TRANSPLANTES DE ORGANOS. | |
| PRIMERA PARTE: LOS PRIMEROS INTENTOS DE TRANSPLANTES DE ORGANOS. | |
| CAPITULO I: Primeros transplantes experimentales | 15 |
| CAPITULO II: Primeros atisbos de la barrera biológica | 19 |
| CAPITULO III: Primeros transplantes de órganos en clínica humana ... | 25 |
| SEGUNDA PARTE: BUSCANDO LAS VUELTAS A LA BARRERA BIOLOGICA. | |
| CAPITULO I: Histocompatibilidad | 31 |
| CAPITULO II: Tolerancia | 37 |
| CAPITULO III: Inmunosupresión | 43 |
| LIBRO SEGUNDO: HISTORIA DE LOS TRANSPLANTES HEPATICOS. | |
| CAPITULO I: Primeros transplantes hepáticos experimentales | 77 |
| CAPITULO II: Primeros transplantes hepáticos en humanos | 83 |
| CAPITULO III: Los transplantes heterotópicos | 87 |
| CAPITULO IV: Esfuerzos por conseguir supervivencias prolongadas. | 97 |
| CAPITULO V: El problema de la disponibilidad de un hígado en buenas condiciones. Conservación de la función hepática tras la isquemia | 101 |
| CAPITULO VI: El logro de transplantes hepáticos humanos con supervivencias prolongadas | 109 |
| CAPITULO VII: La situación actual de los transplantes hepáticos humanos | 115 |
| LIBRO TERCERO: ESTUDIO EXPERIMENTAL DE UN MODELO DE TRANSPLANTE HETEROTOPICO DE HIGADO. | |
| CAPITULO I: Objetivos de nuestra investigación. Primeros experimentos | 123 |
| CAPITULO II: Segunda serie de experimentos | 139 |
| CAPITULO III: Tercera serie de experimentos | 153 |
| CONCLUSIONES | 175 |
| BIBLIOGRAFIA | 183 |

PREFACIO

Mi interés por el problema de los trasplantes hepáticos se despertó en 1963 cuando, encontrándome trabajando como Residente Extranjero en el Servicio del profesor J. L. LORTAT-JACOB de París, llegaron las noticias de los primeros trasplantes hepáticos en humanos. Por aquel entonces llevé a cabo con el profesor GILLOT varias disecciones hepáticas en cadáveres con la intención de evaluar las dificultades anatómicas de la técnica. El profesor LORTAT-JACOB me sugirió la posibilidad de comenzar un trabajo experimental de trasplantes hepáticos bajo su dirección, y con tal fin solicité en el verano de 1963 una beca a la Fundación March, beca que no me fue concedida.

En 1965 de vuelta en España y trabajando como cirujano en el Hospital General de Asturias visité al profesor DE LA FUENTE, para pedirle consejo sobre la posibilidad de efectuar mi Tesis doctoral sobre el tema de los Trasplantes Hepáticos bajo su apadrinamiento y dirección. El profesor DE LA FUENTE se mostró muy interesado, pues el trabajo le pareció lleno de facetas a investigar y problemas a resolver, y aceptó gustoso el dirigir mi trabajo, advirtiéndome de las dificultades que encerraba.

De 1965 a 1967 llevé a cabo en el Laboratorio Experimental del Hospital General de Asturias un buen número de hepatectomías y diferentes tiempos operatorios de autotrasplantes hepáticos en perros, pero sin conseguir otra cosa que familiarizarme con la anatomía del hígado canino, la fragilidad de sus estructuras y las dificultades técnicas de todo orden.

En el verano de 1967 en ocasión de una visita a Asturias del profesor SEVERO OCHOA pude, en una conversación con él, hablarle de mis proyectos experimentales y de la dificultad de llevarlos a buen puerto teniendo que simultanearlos con el trabajo clínico diario. El profesor OCHOA me aconsejó escribir a la New York University solicitando una beca de investigación para trabajar en transplantes hepáticos. Así lo hice, y el profesor de Cirugía de dicha Universidad, doctor LOCALIO, me manifestó su interés en iniciar allí un programa de transplantes hepáticos, concediéndome una beca con tal fin.

En marzo de 1968 comencé el trabajo en la New York University, y el día 1 de abril llevé a cabo el primer transplante hepático que se realizaba en los laboratorios de la Universidad, iniciando así la serie de transplantes experimentales que se recogen en esta Tesis.

En junio de 1968 fui enviado por la Universidad neoyorquina al lado del profesor STARZL, en Denver, donde durante tres meses trabajé intensamente en los más interesantes aspectos experimentales y clínicos del campo de los transplantes. Durante mi estancia se llevaron a cabo en los Servicios del profesor STARZL siete transplantes hepáticos humanos, los cuales seguí de cerca participando personalmente en diferentes tiempos operatorios de varios de ellos, y teniendo la fortuna de ser testigo del Primer Retransplante Hepático de la Historia de la Cirugía.

A mi vuelta a Nueva York en septiembre de 1968 reanudé el Programa de Transplantes Heterotópicos experimentales que meses antes había comenzado, y con el que continué hasta septiembre de 1970.

Esta Tesis es fruto del trabajo de todos esos años.

INTRODUCCION

Zeus había encadenado a Prometeo desnudo a un pilar en las montañas del Cáucaso, donde un buitre insaciable le devoraba el hígado año tras año; y su dolor no tenía final porque cada noche (durante la cual Prometeo permanecía descubierto al frío y a la escarcha crueles) su hígado volvía a crecer por entero.

HESIODO, Los Trabajos y los Días

Los trasplantes de órganos son uno de los viejos sueños de los hombres que se han visto cumplidos en este siglo. Riñones, hígados, pulmones, corazones, páncreas, bazo e intestinos, han sido transplantados a pacientes a los que han proporcionado función útil durante unos períodos de tiempo muy considerables. Los avances más espectaculares en el campo de los trasplantes se han sucedido durante la última década, pero antes de ella, hay toda una historia de esfuerzos para hacerlos realidad. Hasta ahora, los éxitos han sido solo parciales y las decepciones numerosas. Falta por recorrer un largo camino erizado de dificultades de todo orden: técnicas, biológicas y morales. El tratar de superarlas es un aliciente para trabajar en este campo.

LIBRO PRIMERO

BOSQUEJO HISTORICO DE LOS TRANSPLANTES DE ORGANOS

PRIMERA PARTE:
PRIMEROS INTENTOS DE TRANSPLANTES
DE ORGANOS

CAPITULO I

PRIMEROS TRANSPLANTES EXPERIMENTALES

A finales del siglo pasado los cirujanos comenzaron a suturar y anastomosar vasos sanguíneos y aparecieron los primeros estudios experimentales de estas técnicas. Cabe destacar el trabajo de MURPHY, quien, en 1897, publicó sus casos clínicos y estudios en animales e hizo una revisión completa de lo que al respecto se había realizado hasta la fecha.¹

Muy pronto se vislumbró la posibilidad de utilizar las técnicas vasculares para realizar sustituciones de órganos, y en el alborar de este siglo ya se practicaron los primeros transplantes experimentales. El riñón, por tratarse de un órgano par, por la simplicidad de su vascularización y la facilidad de evaluar su función por la excreción de orina, fue el primer órgano elegido y en el que posteriormente se fueron centrando la mayoría de los estudios.

ULLMANN en 1902 practicó los primeros transplantes renales, usando tubos prostéticos para llevar a cabo las conexiones vasculares.² No obstante, fue CARREL quien, a partir de este mismo año y durante los diez siguientes, desarrolló de una manera extraordinaria el campo que se abría ante la Cirugía. CARREL describió nuevas técnicas de anastomosis vasculares³ y llevó a cabo transplantes de riñón, bazo, pulmón, corazón y miembros.^{4 5} Mientras tanto, otros se habían interesado en el problema, y DE CASTELLO, en 1902,⁶ FLORESCO, en 1905⁷ y VILLARD⁸ en 1910, publicaron resultados de transplantes de riñón en animales, preocupándose sobre todo de los aspectos técnicos. Ya en 1910, CA-

RREL, comparando los resultados entre autotransplantes y homotransplantes percibiría la existencia de problemas biológicos y escribió que aunque las dificultades técnicas estaban resueltas, «... desde el punto de vista biológico no se ha llegado todavía a conclusión alguna porque las interacciones del huésped y el nuevo órgano son prácticamente desconocidas».⁹ En 1912, la importancia del trabajo de CARREL fue resaltada con la concesión del Premio Nobel.

GUTHRIE, durante varios años colaborador de CARREL, hizo en 1912 la primera revisión de la experiencia mundial en transplantes de órganos¹⁰ y resumió la situación así: «Y nadie, aunque se han publicado muchos experimentos, ha logrado, aún, mantener vivo por algún tiempo un animal con el riñón o riñones de otro, cuando se extirpan sus propios riñones...; ...el porvenir no es en manera alguna desesperanzador, y los principios de inmunidad que han producido tan brillantes resultados en muchos otros campos, serían dignos de probarse en éste.»

DEDERER llevó a cabo en 1920 un transplante renal entre dos perros de la misma camada, conservando el transplante función durante 26 días.¹¹ Sus estudios fueron continuados por WILLIAMSON, quien, de 1920 a 1926, practicó series experimentales de transplantes renales autólogos, homólogos y heterólogos, estudiando las diferencias entre unos y otros.^{12 13} WILLIAMSON afirmó que las variaciones en la supervivencia estaban relacionadas con las diferencias genéticas y predijo: «Es posible, pues, que alguien encuentre alguna vez dos animales tan estrechamente relacionados que sus órganos puedan intercambiarse.»

AVRAMOVICI, en 1924, publicó «extraordinarios» buenos resultados de homotransplantes y heterotransplantes renales utilizando gatos y perros.¹⁴ De más interés que la bondad de sus resultados, no confirmados, es el que utilizó por vez primera la hipotermia como método de preservación del transplante.

En 1926 IBUKA revisó lo publicado en transplantes renales hasta la fecha y realizó series de autotransplantes¹⁵ y homotransplantes¹⁶ con idéntica técnica. Los autotransplantes funcionaron durante meses, pero los homotransplantes no excretaron orina más allá del quinto día.

WU y MANN, en 1934, hicieron estudios anatomopatológicos de autotransplantes y homotransplantes renales en el perro sin encontrar diferencias significativas entre unos y otros.¹⁷

PARKINSON y WOODWORTH, en 1947, llevaron a cabo transplantes renales entre diferentes tipos de cabras. Ninguno de ellos mantuvo función más de diez días.¹⁸

LOUDOT, en 1948, intentó hacer transplantes renales después de enfriar los riñones a 4° C. por períodos hasta de 8 días. No tuvo éxito, pues los transplantes se infartaban inmediatamente después de revascularizados.¹⁹

LEFEVRE, en 1949, demostró la depuración de urea por un homotransplante renal,²⁰ y en 1951 publicó estudios de perfusión y preservación de los riñones hasta por 24 horas a baja temperatura previamente a la realización del transplante, observando que estos riñones una vez transplantados conservaban función.²¹

En el segundo quinquenio de los años cuarenta, terminada la Guerra Mundial, saltaron a primer plano en el campo de los transplantes los trabajos de MEDAWAR y con ellos la barrera biológica comenzó a explicarse. Ya hemos visto que en mayor o menor grado los primeros cirujanos que intentaron hacer transplantes se percataron de que existían problemas biológicos que se les escapaban. Puede ser éste el momento oportuno de bosquejar la historia de cómo estos problemas comenzaron a vislumbrarse.

CAPITULO I

REFERENCIAS.—Primeros transplantes experimentales

1. MURPHY, J. B.: *Resection of arteries and veins injured in continuity —end-to-end suture— experimental and clinical research*. Medical Record. 51: 73, 1897.
2. ULLMANN, E.: *Experimentelle Nierentransplantation*. Wien. Klin. Wschr. 15: 281, 1902.
3. CARREL, A.: *La Technique operative des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères*. Lyon. Med. 98: 859, 1902.
4. CARREL, A. y GUTHRIE, C. C.: *The transplantation of veins and organs*. Ame. J. Med. 10: 1.101, 1905.
5. CARREL, A.: *Results of the transplantation of blood vessels, organs, and limbs*. J.A.M.A. 51: 1.662, 1908.
6. DE CASTELLO, A. VON: *Ueber experimentelle nierentransplantation*. Wien. Klin. Wschr. 15 : 317, 1902.
7. FLORESCO, M. N.: *Recherches sur la transplantation du rein*. Journ. de Phys. et de Path. Gener. 7 : 47, 1905.
8. VILLARD, E. y TAVERNIER, L.: *La transplantation du rein*. Presse Med. 18 : 489, 1910.
9. CARREL, A.: *Remote results of the replantation of the kidney and the spleen*. J. Exp. Med. 12 : 146, 1910.

10. GUTHRIE, C. G.: *Blood vessel surgery and its application*. Longmans Green and Company. New York. 1912 (pág. 246).
11. DEDERER, C.: *Homotransplantation of the kidney and ovary*. Surg. Gynecol. Obstet. 31 : 47, 1920.
12. WILLIAMSON, C. S.: *Some observations on the length of survival and function of homogeneous kidney transplants. Preliminary Report*. J. Urol. 10 : 275, 1923.
13. WILLIAMSON, C. S.: *Further studies on the transplantation of the kidney*. J. Urol. 16 : 231, 1926.
14. AVRAMOVICI, A.: *Les transplantations du rein*. Lyon. Chir. 13 : 734, 1924.
15. IBUKA, K.: *Function of the autogenous kidney transplant*. Am. J. Med. Sci. 171 : 407, 1926.
16. IBUKA, K.: *Function of the homogenous kidney transplant*. Am. J. Med. Sci. 171 : 420, 1926.
17. WU, P. P. T. y MANN, F. C.: *Histologic studies of autogenous and homogenous transplants of the kidney*. Arch. Surg. 28 : 889, 1934.
18. PARKINSON, D. y WOODWORTH, H. C.: *Observations on vessel and organ transplant*. Exper. Med. and Surg. 5 : 49, 1947.
19. OUDOT, J.: *Transplantation rénale*. Presse Med. 56 : 319, 1948.
20. LEFEBVRE, L.: *Transplantation prolongée des reins au cou*. Arch. Intern. de Physiol. 57 : 110, 1949.
21. LEFEBVRE, L.: *Reins au cou préalablement perfusés et conservés a basse temperature*. Compt. rend. Soc. de Biol. 145 : 1.895, 1951.

CAPITULO II

PRIMEROS ATISBOS DE LA BARRERA BIOLOGICA

Los primeros conceptos tratando de explicar las reacciones del huésped frente a tejidos transplantados se deben, sobre todo, a investigadores trabajando en trasplantes de tumores. Ya en 1903 JENSEN atribuyó la destrucción de los trasplantes de tumores de mama en el ratón a un proceso que denominó de inmunidad activa.¹ En 1908 BASHFORD y col.² y en 1912 RUSSELL³ observaron que cuando una rata había destruido a los ocho o nueve días de haberle sido transplantado un tumor de ratón, destruía en tres o cuatro días un segundo tumor de ratón que se le transplantase. Basándose en estos hallazgos concluyeron que la rata desarrollaba inmunidad frente al tejido de ratón durante el primer trasplante y por eso destruía más rápidamente el segundo.

En 1912 SCHÖNE fue el primero en sugerir la naturaleza de la respuesta del organismo frente a injertos de tejidos normales cuando, tratando de explicar los malos resultados de los homoinjertos de piel, compuso el vocablo «Transplantationsimmunität».⁴

De 1912 a 1914, trabajando con tumores, MURPHY profundizó enormemente en el problema: demostró la tolerancia en los embriones de pollo viendo que aceptaban trasplantes tumorales;⁵ descubrió la posibilidad de transferir la respuesta inmunitaria mediante suspensiones de tejido linfático;⁶ e identificó al pequeño linfocito como célula responsable del proceso de rechazo, intentando modificar dicho proceso mediante la irradiación.⁷ El propio CARREL, se hizo eco de los trabajos de MURPHY

y en 1914, en el discurso que dirigió al IV Congreso de la Asociación Internacional de Cirugía, los describió detalladamente y los apuntó como vía de investigación futura en transplantes de órganos.⁸

FLEISHER en 1918 estudió muy cuidadosamente la histología de injertos heterólogos⁹ y homólogos¹⁰ de tejido renal en animales previamente sensibilizados mediante inyección intraperitoneal de extractos de células renales comparándola con la de injertos en animales no inmunizados. Observó que en los animales inmunes se producía una respuesta edematosa y hemorrágica precoz y una reacción leucocitaria mucho más marcada que en los animales no inmunizados. Concluyó que estos fenómenos eran «delicadas y constantes reacciones iso-inmunes».

En 1924 HOLMAN publicó dos casos de pacientes en los que, al practicar injertos de piel repetidos, observó se desarrollaban reacciones cutáneas que consideró anafilácticas específicas.¹¹ Su conclusión era que tales casos apoyaban el concepto de SCHÖNE, de que los homoinjertos desencadenaban reacciones inmunológicas.

LOEB, quien dedicó su vida al estudio de los fenómenos biológicos desencadenados por los tejidos transplantados, publicó una larga serie de trabajos al respecto que cubren toda la primera mitad de este siglo. Ya en 1901 apuntó que ciertos tumores transplantados en ratones crecían mejor o peor en las diferentes variedades genéticas,¹² y en 1908 sugirió que la herencia jugaba un papel en la suerte de los transplantes.¹³ A partir de los años veinte LOEB elaboró la teoría de los «diferenciales» según la cual la destrucción de los injertos sería debida a un fenómeno local mediado por los linfocitos, atraídos a los tejidos transplantados por los «diferenciales de individualidad» en ellos presentes.¹⁴ Basándose principalmente en estudios histológicos, LOEB afirmaba que: «Las células de nuestro cuerpo son capaces de discernir de una manera cuantitativa las diferencias bioquímicas en las células de otros individuos. Incluso pueden reconocer los grados de relación de los miembros de su misma familia. La reacción linfocitaria es un indicador cuantitativo de esta relación.»¹⁵

WOGLOM en 1929 hizo una revisión exhaustiva de los conceptos inmunológicos que en transplantes de tumores se habían emitido hasta entonces.¹⁶ Concluía que la resistencia que se desarrollaba frente a los injertos era debida a una reacción sistémica y humoral aunque

admitía que era de un tipo especial ya que: «no se transmite pasivamente con la inyección de fluidos corporales».

LANDSTEINER, en la Lección Magistral de recepción del Premio Nobel en 1930 defendió la naturaleza inmunológica de la reacción frente a tejidos transplantados con las siguientes palabras: «son diferencias del mismo tipo las que determinan, por una parte, las variantes individuales detectables por medio de las reacciones serológicas, y por otra, el comportamiento individual específico de los transplantes». Basándose en tal aserto LANDSTEINER acertadamente predijo en la misma lección que las reacciones serológicas podrían emplearse en el estudio de los transplantes.¹⁷

GORER, en 1938, demostró serológicamente que existían variantes antigénicas en los eritrocitos de diferentes razas de ratones, y que un antígeno que denominó II estaba presente en las células normales y tumorales de una misma raza. Si se injertaba un sarcoma que poseía el antígeno en un ratón que no lo poseía el animal desarrollaba anticuerpos contra el tumor. Basándose en estos hallazgos GORER afirmó que: «los tejidos normales y neoplásicos poseen factores isoantigénicos determinados genéticamente. Los factores isoantigénicos presentes en el tejido injertado y ausentes en el huésped son capaces de desencadenar una respuesta que produce la destrucción del injerto».¹⁸

La demostración definitiva de la naturaleza inmunológica de la reacción del organismo frente a un transplante de tejidos normales fue llevada a cabo por MEDAWAR quien a partir de 1943, después de observar con GIBSON el comportamiento de injertos de piel sucesivos del mismo donante en un quemado,¹⁹ comenzó una serie de experimentos de injertos de piel en conejos encaminados a esclarecer el problema. En 1944 MEDAWAR²⁰ exponía así las razones de su empresa: «Aunque el problema de los homoinjertos, como puede denominarse al que se refiere a la incompatibilidad en injertos de tejidos, tiene bien reconocidas implicaciones, más o menos directas, con la cirugía, genética, serología y zoología taxonómica, no se ha hecho intento sistemático alguno para resolverlo. Se necesita urgentemente una descripción clara del comportamiento de los homoinjertos y de cómo el comportamiento varía con la cantidad de tejido injertado y con la historia previa de injertos en el receptor provenientes del mismo donante.» Al final de su primer trabajo, modelo de meticulosidad y control, MEDAWAR ya pudo describir las

características de la reacción acelerada específica frente a un segundo homoinjerto del mismo donante y establecer que el mecanismo responsable era de carácter sistémico e inmunológico.²¹

Sentado el carácter inmunológico de la respuesta del organismo frente a los homoinjertos de piel, el paso siguiente era comprobar si los homotransplantes de órganos producían una respuesta del mismo carácter. Este punto fue aclarado por DEMPSTER²² y por SIMONSEN²³ independientemente. Estos investigadores publicaron en 1953 los resultados de sus trabajos en este terreno que fueron muy concordantes. Ambos demostraron con experimentos muy bien controlados y detallados que un segundo trasplante renal de un mismo donante era destruido de una manera acelerada por el receptor, y concluyeron que las teorías de MEDAWAR eran válidas también en homotransplantes de riñón. También ambos investigadores basándose en los aspectos histológicos sugirieron por vez primera que además de la reacción del organismo frente al riñón transplantado se producía una reacción del trasplante frente al organismo.

CAPITULO II

REFERENCIAS.—Primeros atisbos de la barrera biológica

1. JENSEN, C. O.: *Transplantation of mammary gland carcinoma in mice*. Zentralbl. Bakt. 34 : 28, 1903.
2. BASHFORD, E. F., MURRAY, J. A. y HAALAND, M.: *Resistance and susceptibility to inoculated cancer*. Third Sci. Rep. Cancer Res. Fund. 1908 (pág. 359).
3. RUSSELL, B. R. G.: *The manifestation of active resistance to the growth of implanted cancer*. Fifth Sci. Rep. Cancer Res. Fund. 1912 (pág. 1).
4. SCHÖNE, G.: *Ueber transplantationsimmunität*. Munch. Med. Wschr. 59 : 457, 1912.
5. MURPHY, J. B.: *Transplantability of malignant tumors to the embryos of a foreign species*. J.A.M.A. 59 : 874, 1912.
6. MURPHY, J. B.: *Factors of resistance to heteroplastic tissue grafting. Studies in tissue specificity III*. J. Exp. Med. 19 : 513, 1914.
7. MURPHY, J. B.: *Heteroplastic tissue grafting effected through roentgen ray lymphoid destruction*. J.A.M.A. 62 : 1.459, 1914.
8. CARREL, A.: *The transplantation of organs*. N. Y. Med. J. 99 : 839, 1914.
9. FLEISHER, M. S.: *Immunity and tissue transplantation; I The reactions occurring about tissue transplanted to heterologous animals*. J. Med. Res. 37 : 483, 1918.
10. FLEISHER, M. S.: *Immunity and tissue transplantation; II The reactions occurring about tissue transplanted into homologous animals*. J. Med. Res. 38 : 191, 1918.
11. HOLMAN, E.: *Protein sensitization in iso skin grafting. Is the latter of practical value?* Surg. Gynec. Obstet. 38 : 100, 1924.
12. LOEB, L.: *On transplantation of tumors*. Jour. of Med. Research. 6 : 28, 1901.

13. LOEB, L.: *Ueber Entstehung eines Sarkoms nach Transplantation eines Adenocarcinoma einer japanischen Maus*. Zeitschr. f. Krebsforsch. 7 : 80, 1908.
14. LOEB, L.: *Transplantation and individuality*. Biol. Bull. 40 : 143, 1921.
15. LOEB, L.: *The individuality differential and the reactions against transplanted tissues and tumors with particular reference to the lymphocytic reaction*. Jour. Cancer Res. 10 : 252, 1926.
16. WOGLOM, W. H.: *Immunity to transplantable tumors*. Cancer Rev. 4 : 129, 1929.
17. LANDSTEINER, K.: *Individual differences in human blood*. Science. 73 : 403, 1931.
18. GORER, P. A.: *Antigenic basis of tumor transplantation*. J. Path. Bact. 47 : 231, 1938.
19. GIBSON, T. y MEDAWAR, P. B.: *The fate of skin homografts in man*. J. Anat. (London). 77 : 299, 1943.
20. MEDAWAR, P. B.: *The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits*. J. Anat. Lond. 78 : 176, 1944.
21. MEDAWAR, P. B.: *Second study of behavior and fate of skin homografts in rabbits*. J. Anat. Lond. 79 : 157, 1945.
22. DEMPSTER, W. J.: *Kidney transplantation*. Brit. J. Surg. 40 : 447, 1953.
23. SIMONSEN, M.: *Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. II Serological investigations*. Acta. Path. et Microbiol. Scandin. 32 : 36, 1953.

CAPITULO III

PRIMEROS TRANSPLANTES DE ORGANOS EN CLINICA HUMANA

Como sucedió en el animal experimental, el riñón fue el primer órgano que se transplantó en clínica humana. Las mismas razones técnicas ya mencionadas y la experiencia adquirida en el laboratorio, unidas a la dramática situación, rápidamente letal, del paciente en anuria, condujeron a las primeras tentativas de transplantes de riñón en humanos.

ULLMANN, en 1902, intentó transplantar un riñón de cerdo al pliegue del codo de una paciente con uremia.¹ JABOULAY, en 1906, hizo dos parecidos intentos, con un riñón de cerdo en uno de ellos y de cabra en el otro.² UNGER, en 1910, transplantó el riñón de un mono a una joven con nefritis hemorrágica.³ NEUHOF en 1923 transplantó un riñón de cordero a un paciente con intoxicación por mercuriales.⁴ En ninguno de ellos pudo comprobarse función.

VORONOV en 1936 transplantó un riñón de un enfermo fallecido de encefalitis a una paciente con envenenamiento por bicloruro de mercurio. El transplante fue anastomosado a los vasos femorales y secretó orina durante el primer día pero la enferma falleció a las 48 horas de la operación al parecer como consecuencia de una transfusión incompatible.⁵

LANDSTEINER y HUFNAGEL, en 1945, transplantaron un riñón de cadáver al pliegue del codo de una enferma con anuria aguda, pero el transplante no funcionó y fue extirpado al segundo día al recuperar función los propios riñones de la paciente.⁶

LAWLER y col., en 1950, extirparon un riñón de una mujer con enfermedad poliquística bilateral y le transplantaron ortotópicamente un riñón de cadáver. La paciente soportó bien la intervención y a los 52 días se pudo, al parecer, observar por cistoscopia, excreción de colorante por el orificio ureteral correspondiente al transplante, aunque en más pobre concentración que por el otro orificio ureteral procedente del propio riñón poliquístico restante.⁷ No se hizo prueba otra alguna de función del transplante, pero transcurridos nueve meses y medio la paciente fue intervenida, encontrándose que el riñón transplantado estaba completamente atrofiado, la pelvis y el uréter habían desaparecido y no había indicio alguno de función. El transplante fue extirpado y la paciente sobrevivió.⁸

En 1951 se realizaron en París ocho transplantes renales en humanos, utilizando riñones de cadáveres (SERVELLE y col.,⁹ un caso; DUBOST y col.,¹⁰ dos casos; KUSS y col.,¹¹ un caso), o procedentes de nefrectomías indicadas por distintas razones en otros pacientes (KUSS y col.,¹¹ cuatro casos). Seis de los transplantes funcionaron al menos durante una semana y uno de ellos¹¹ excretaba todavía pequeñas cantidades de orina a los tres meses y medio.

MICHON, HAMBURGER y col. publicaron, en 1953, el primer caso de transplante de un órgano procedente de un donante vivo normal.¹² El receptor fue un joven de 16 años al que se había extirpado el riñón derecho por rotura traumática con hemorragia grave y en el que posteriormente se comprobó había ausencia congénita del riñón izquierdo. El donante fue su madre. El transplante funcionó durante 22 días, pero bruscamente cesó de secretar orina. Fue explorado quirúrgicamente no encontrándose causas mecánicas que explicasen la anuria. El transplante estaba muy aumentado de tamaño, con un aspecto infiltrado y de coloración violácea. La biopsia demostró lesiones capilares y acúmulos de linfocitos y células plasmáticas en los glomérulos. Cuando el paciente falleció, diez días más tarde, las lesiones habían progresado considerablemente.

De 1952 a 1955, HUME, MERRILL y col. publicaron nueve casos de transplantes renales humanos en los que estudiaron cuidadosamente la función postoperatoria, la evolución y la histología.^{13 14 15} La razón principal para emprender el trabajo fue, según ellos, el disponer de un riñón artificial, modificación del desarrollado por KOLFF, con el

cual podían preparar para la operación quirúrgica a enfermos urémicos graves y mantenerlos en el postoperatorio. Seis de los riñones transplantados provenían de cadáveres, y tres de nefrectomías indicadas en pacientes. Uno de ellos fue revascularizado utilizando los vasos esplénicos y con drenaje a vejiga, y el resto utilizando los vasos femorales y con drenaje por ureterostomía cutánea. Cuatro de los transplantes secretaron orina por períodos que variaron entre 37 y 180 días. El riñón artificial fue muy útil, pues todos los transplantes tuvieron episodios de anuria en el postoperatorio inmediato, que los autores achacaron al período de isquemia de la intervención, que fueron resueltos con la diálisis. En sus conclusiones HUME, MERRIL y col. afirmaban que el fenómeno de rechazo era más lento y menos violento en el hombre que en el animal experimental, pero que por el momento no parecía que los homotransplantes renales tuviesen aplicación clínica. Pensaban, sin embargo, que vistas las diferencias de la respuesta inmunológica en el hombre, los progresos en el campo experimental deberían ser continuamente cotejados en la clínica.

CAPITULO III

REFERENCIAS.—Primeros transplantes de órganos en clínica humana

1. ULLMANN, E.: *Tissue and organ transplantation*. Ann. Surg. 60 : 195, 1914.
2. JABOULAY, M.: *Grefe de reins au pli du coude par soudures arterielles et veineuses*. Lyon Med. 107 : 575, 1906.
3. UNGER, E.: *Nierentransplantationen*. Berl. Klin. Wschr. 1 : 573, 1910.
4. NEUHOF, H.: *Transplantation of tissues*. Appleton and Co. 1923 (pág. 260).
5. VORONOV, U.: *Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplantación del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación*. Siglo. Med. 97 : 296, 1936.
6. LANDSTEINER, E. y HUFNAGEL, C. A.: Citados por Hume (15).
7. LAWLER, R. H., WEST J. W., McNULTY, P. H., CLANCY, E. J. y MURPHY, R. P.: *Homotransplantation of the kidney in the human*. J.A.M.A. 144 : 844, 1950.
8. LAWLER, R. H., WEST, J. W., McNULTY, P. H., CLANCY, E. J. y MURPHY, R. P.: *Homotransplantation of the kidney in the human. Supplemental report of a case*. J.A.M.A. 147 : 45, 1951.
9. SERVELLE, M., SOULIE, P., ROUGEULLE, J., DELAHAYE, G. y TOUCHE, M.: *La greffe du rein*. Rev. de Chir. París. 70 : 186, 1951.
10. DUBOST, C., OECONOMOS, N., VAYSSE, J., HAMBURGER, J., NENNA, A. y MILLIEZ, P.: *Resultats d'une tentative de greffe renale*. Bull. Soc. Med. Hosp. París 67 : 1.372, 1951.
11. KUSS, R., TEINTURIER, J. y MILLIEZ, P.: *Quelques essais de greffes de rein chez l'homme*, Mem. Acad. Chir. 77 : 755, 1951.

12. MICHON, L., HAMBURGER, J., OECONOMOS, S. N., DELINOTTE, P., RICHET, C., VAYSSE, J. y ANTOINE, B.: *Une tentative de transplantation renale chez l'homme; aspects medicale et biologique*. Presse Med. 61 : 1.419, 1953.
13. HUME, D. M., MERRILL, J. P. y MILLER, B. F.: *Homologous transplantation of human kidneys*. J. Clin. Invest. 31 : 640, 1952.
14. HAWN, C. V. Z., HUME, D. M., MERRILL, J. P. y MILLER, B. F.: *Pathological changes in eight human renal transplants*. Fed. Proc. 12 : 391, 1953.
15. HUME, D. M., MERRILL, J. P. MILLER, B. F. y THORN, G. W.: *Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases*. J. Clin. Invest. 34 : 327, 1955.

SEGUNDA PARTE:
BUSCANDO LAS VUELTAS A LA
BARRERA BIOLOGICA

Hemos llegado en nuestra historia al año 1954. Se habían hecho transplantes de diversos órganos en animales; se había puesto en claro que el mecanismo de rechazo era de carácter inmunológico y se habían practicado transplantes renales en humanos, que habían funcionado durante cortos períodos de tiempo. Había evidentemente una barrera biológica contra la que se estrellaban los esfuerzos para hacer una realidad útil en la clínica los transplantes de órganos. Pero, ¿sería posible encontrar huecos en la barrera? ¿Habría claves que permitiesen franquearla? Vamos a revisar someramente los distintos caminos por los que se ha tratado de solucionar el problema.

CAPITULO I

HISTOCOMPATIBILIDAD

Ya hemos visto que desde principios de siglo los investigadores, trabajando en transplantes de tumores, habían observado que el crecimiento y comportamiento del tumor variaba en diferentes razas de ratones. Además de los trabajos ya citados de LOEB, fueron fundamentales los de TYZZER, quien, ya en 1909, hizo un estudio de los factores hereditarios que influían en la susceptibilidad al transplante de tumores en ratones.¹ Este mismo autor, colaborando con LITTLE, teorizó en 1916, basándose en su trabajo experimental con ratones, que la aceptación de un injerto tumoral dependía de que el tejido injertado y el receptor tuviesen en común un cierto número de «factores de susceptibilidad», los cuales estarían determinados genéticamente.² El mismo LITTLE, en 1922, repitió los experimentos con implantes de tejido esplénico y afirmó que su teoría era también aplicable a los tejidos normales.³ En estos experimentos LITTLE se percató de que las colonias endogámicas cerradas de ratones eran un formidable instrumento de trabajo para el estudio de los factores genéticos que influían en la suerte de los transplantes, y ya entonces demostró que los injertos entre miembros de una de esas colonias se comportaban como autoinjertos. En 1924 LITTLE hizo una acertada crítica de la teoría de los diferenciales de individualidad de LOEB poniendo de manifiesto la falta de control genético en los experimentos por éste realizados.⁴

Que las diferencias genéticas también jugaban un papel en la supervivencia de los transplantes de órganos, ya hemos visto que fue

observado en 1926 por WILLIAMSON en sus transplantes renales en perros.^{5 6}

En humanos existía una noción que estaba de acuerdo con los hallazgos experimentales que hemos ido relatando. Era ésta la de que entre hermanos gemelos podían intercambiarse libremente tejidos. Que esta noción era cierta, por lo menos en el caso de la piel, fue demostrado en 1927 por BAUER, quien practicó con éxito permanente injertos de piel de un hermano gemelo a otro para reparar defectos congénitos en las manos.⁷ Posteriormente esto había sido confirmado en diversas ocasiones.^{8 9 10}

Con todos los antecedentes mencionados parecía natural que la identidad genética permitiese también el intercambio de órganos sin el espectro del rechazo inmunológico. La oportunidad de comprobarlo fue apreciada en 1954 por MILLER cuando averiguó que uno de sus pacientes con glomerulonefritis, esclerosis renal e hipertensión tenía un hermano gemelo. MILLER envió al enfermo a MERRILL y col., quienes, después de realizar todas las exploraciones pertinentes para poder asegurar la identidad genética entre los dos hermanos (incluyendo el intercambio de injertos de piel que evolucionaron como autoinjertos), practicaron el 23 de diciembre de 1954 el primer transplante renal de tal clase. El riñón fue transplantado a la pelvis, con drenaje a vejiga y funcionó normalmente desde el primer momento. Pasados 3 y 5 meses se le extirparon sucesivamente al paciente sus propios riñones, responsables de la persistencia de hipertensión arterial, y al cabo de un año, cuando el caso se publicó con todos los detalles, el paciente se encontraba perfectamente, la presión arterial era normal y el riñón transplantado tenía una función excelente.¹¹ Al transplante comentado siguieron otros seis entre gemelos univitelinos por el mismo equipo de Boston y muy pronto muchos más en todo el mundo que confirmaron que la identidad genética permitía los transplantes renales sin que se produjesen respuestas de rechazo.^{13 14 15}

Mientras tanto los estudios básicos en histocompatibilidad con injertos de tumores habían seguido progresando. Los trabajos de LITTLE fueron continuados por SNELL quien usando híbridos de diferentes colonias endogámicas pudo, en 1948, diferenciar una clase especial de genes dominantes que llamó «genes de histocompatibilidad»,¹⁶ los cuales determinaban la suerte de los homoinjertos de tal manera, que éstos eran

tolerados si no poseían genes de histocompatibilidad que faltasen en el receptor. Muy pronto comenzaron a distinguirse locus en los que los genes de histocompatibilidad estaban asociados a otros genes que servían de marca. El primero de ellos fue indentificado por GORER, LYMAN y SNELL en 1948 y lo denominaron H-2.¹⁷ Posteriormente el trabajo sinérgico de GORER y de SNELL, así como de sus escuelas respectivas, fue aclarando, por métodos serológicos, la complejidad del locus H-2 y su importancia como fuente de origen de los antígenos más potentes para desencadenar la respuesta inmunológica de rechazo.¹⁸ SNELL y col. identificaron también un locus H-3¹⁹ y un locus H-1²⁰ en los que había genes de histocompatibilidad, pero ciertamente más «débiles» que el locus H-2.

BILLINGHAM y MEDAWAR y col. comprobaron al principio de los años cincuenta la relación entre las diferencias antigénicas y la supervivencia de los injertos de piel en el ratón,^{21 22} y BARNES y KROHN, en 1957, hicieron un estudio genético muy cuidadoso de los alelos del locus H-2 tratando de estimar su número y su importancia relativa en el desencadenamiento del rechazo, basándose en las diferencias del tiempo de supervivencia de los injertos de piel entre diferentes líneas de colonias endogámicas de ratones.²³

Con los antecedentes experimentales que acabamos de ver y la confirmación en clínica humana de que la identidad genética permitía el libre intercambio de transplantes, se abrió a la investigación, al comenzar la segunda mitad de los años cincuenta, un camino prometedor. Al igual que ocurría con las transfusiones de sangre en las que a pesar de la presencia de numerosos antígenos, solo tres (A, B y D) tenían generalmente importancia en la práctica clínica, podría ocurrir que sólo un número determinado de antígenos fuese el responsable del rechazo inmunológico de los transplantes.

En 1953, AMOS había demostrado que los antígenos determinados por el locus H-2 que GORER había descubierto en los eritrocitos y estudiado con reacciones de hemoaglutinación, estaban presentes también en los leucocitos y podían ponerse de manifiesto con reacciones de leucoaglutinación.²⁴ DAUSSET inició con técnicas basadas en estas reacciones el estudio de los antígenos leucocitarios en humanos, y ya en 1954 demostró que se trataban de aloantígenos que estaban distribuidos por grupos en distintos individuos.²⁵ En 1958 DAUSSET describió el primero

de estos grupos que denominó Mac₂ y ya sugirió que podría tener importancia en las respuestas inmunológicas de los trasplantes humanos.²⁶ Durante los años siguientes, DAUSSET utilizando las reacciones de leucoaglutinación en individuos politransfundidos,²⁷ VAN ROOD estudiando los anticuerpos leucocitarios en la sangre de múltiparas,²⁸ y TERASAKI detectando los antígenos en la membrana de los leucocitos mediante métodos de linfotoxicidad,²⁹ fueron describiendo diferentes grupos leucocitarios. A partir de 1962 COLOMBANI y DAUSSET,³⁰ y VAN ROOD y col.,³¹ demostraron que en humanos la supervivencia de injertos de piel guardaba relación con la compatibilidad de los grupos leucocitarios. En 1965 STARZL, TERASAKI, PORTER y col. pudieron establecer una correlación entre las incompatibilidades antigénicas leucocitarias y el grado histológico de destrucción de sus trasplantes renales en humanos.^{32 33} RAPAPORT y DAUSSET, en 1967, estudiaron los trasplantes renales de los equipos dirigidos por HUME y por HAMBURGER demostrando que la supervivencia y función de los trasplantes también estaban en relación directa con el grado de compatibilidad de los grupos leucocitarios.³⁴ Como consecuencia de todas las observaciones anteriores, se desarrolló de una manera extraordinaria el estudio de los grupos leucocitarios y de los factores genéticos que determinaban sus especificidades antigénicas.³⁵ Hoy se sabe que en trasplantes de órganos son importantes los antígenos del sistema ABO bien estudiados en las transfusiones sanguíneas, pero además ha sido definido un sistema del que depende principalmente la histocompatibilidad que ha sido denominado sistema HL-A. Desgraciadamente el sistema HL-A es tan complejo (se han diferenciado en él ya más de veinte factores antigénicos), además de no ser el único, que no parece que en la práctica, excepción hecha de los gemelos univitelinos, la histocompatibilidad que pueda conseguirse entre un órgano dado y un receptor bastará por sí sola para franquear la barrera biológica. No cabe duda, sin embargo, que cuanto menores son las diferencias antigénicas, más débiles son las reacciones que originan y por lo tanto más fácil es controlarlas. La histocompatibilidad es, pues, un aspecto fundamental a tener en cuenta a la hora de planear un trasplante, pero se necesitan otros métodos que impiden la respuesta inmunológica que por débil que sea basta, aún en los casos menos incompatibles, según los conocimientos de hoy día, para destruir el trasplante en unas pocas semanas.

CAPITULO I

REFERENCIAS.—Histocompatibilidad

1. TYZZER, E. E.: *A study of inheritance in mice with reference to their susceptibility to transplantable tumours*. J. Med. Res. 21 : 519, 1909.
2. LITTLE, C. C. y TYZZER, E. E.: *Further experimental studies on the inheritance of susceptibility to a transplantable tumour, carcinoma (J.W.A.) of the Japanese waltzing mouse*. J. Med. Res. 33 : 393, 1916.
3. LITTLE, C. C. y JOHNSON, B. W.: *The inheritance of susceptibility to implants of splenic tissue in mice*. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 19 : 163, 1922.
4. LITTLE, C. C.: *The genetics of tissue transplantation in mammals*. J. Cancer Res. 8 : 75, 1924.
5. WILLIAMSON, C. S.: *Some observations on the length of survival and function of homogeneous kidney transplant*. Prelim. Report. J. Urol. 10 : 275, 1923.
6. WILLIAMSON, C. S.: *Further studies on the transplantation of the kidney*. J. Urol. 16: 231, 1926.
7. BAUER, K. H.: *Homoiotransplantation von Epidermis bei einigen zwillingen*. Beitr. Klin. Chir. 141 : 44, 1927.
8. BROWN, J. B.: *Homografting of skin; with report of success in identical twins*. Surgery. 1 : 558, 1937.
9. SCHATTNER, A.: *Report of isograft transplants in identical twins*. Arch. Otolaryng. Chicago. 39 : 521, 1944.
10. CONVERSE, J. M. y DUCHET, G.: *Successful homologous skin grafting in a war burn using identical twin as donor*. Plast. Reconstr. Surg. 2 : 342, 1947.
11. MERRILL, J. P., MURRAY, J. E., HARRISON, J. H. y GUILD, W. R.: *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. J.A.M.A. 160 : 282, 1956.
12. MURRAY, J. E., MERRILL, J. P. y HARRISON, J. H.: *Kidney transplantation between seven pairs of identical twins*. Ann. Surg. 148 : 343, 1958.
13. COHN, R., OBERHELMAN, H., YOUNG, J. y HOLMAN, H.: *A successful case of the homotransplantation of the kidney between identical twins*. Amer. J. Surg. 102 : 344, 1961.
14. WOODDRUFF, M. A., ROBSON, J. S., ROSS, J. A., NOLAN, B. y LAMBIE, A.: *Transplantation of a kidney from an identical twin*. Lancet. 1 : 1.245, 1961.
15. STARZL, T. E., BRITAINS, R. S., STONINGTON, O., COPPINGER, W. y WADDELL, W. R.: *Renal transplantation in identical twins*. Arch. Surg. 86 : 600, 1963.
16. SNELL, G. D.: *Methods for the study of histocompatibility genes*. J. Genetics. 49 : 87, 1948.
17. GORER, P. A., LYMAN, S. y SNELL, G. D.: *Studies on the genetic and antigenic basis of tumour transplantation. Linkage between a histocompatibility gene and «fused» in mice*. Proc. Roy. Soc. B. 135 : 499, 1948.
18. SNELL, G. D., SMITH, P. y GABRIELSON, F.: *Analysis of the histocompatibility — 2 locus in the mouse*. J. Nat. Cancer Inst. 14 : 457, 1953.
19. SNELL, G. D. y KELTON, D.: *A new first chromosome locus in the mouse determining susceptibility and resistance to tumor transplants*. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 1 : 53, 1953.
20. SNELL, G. D., COUNCE, S., SMITH, P., DUBE, L. R. y KELTON, D.: *A 5th chromosome histocompatibility locus identified in the mouse by tumour transplantation*. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2 : 46, 1955.

21. BILLINGHAM, R. E. y MEDAWAR, P. B.: *The technique of free skin grafting in mammals*. J. Exp. Biol. 28 : 385, 1951.
22. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B. y SPARROW, E. M. *Quantitative studies on tissue transplantation immunity. I. The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice*. Proc. Roy. Soc. B. 143 : 43, 1954.
23. BARNES, A. D. y KROHN, P. L.: *The estimation of the number of histocompatibility genes controlling the success of transplantation of normal skin in mice*. Proc. Roy. Soc. B. 146 : 505, 1957.
24. AMOS, D. B.: *The agglutination of mouse leucocytes by iso-immune sera*. Brit. J. Exper. Path. 34 : 464, 1953.
25. DAUSSET, J.: *Leuco-agglutination. IV Leucoagglutinins and blood transfusion*. Vox Sang. 4 : 190, 1954.
26. DAUSSET, J.: *Iso-leuco anticorps* Acta. Haemat. (Basel). 20 : 156, 1958.
27. DAUSSET, J.: *Immuno-hématologie clinique et biologique*. Paris. Flammarion. 1959.
28. VAN ROOD, J. J.: *Leucocyte grouping. A method and its application*. Drukkerij Pasmans Den Haag. 1962.
29. TERASAKI, P. I. y MCCLELLAND, J. D.: *Microdroplet assay of human serum cytotoxicity*. Nature (London). 204 : 998, 1964.
30. COLOMBANI, J. y DAUSSET, J.: *Etude statistique des iso antigènes leucocytaires. Relation entre la tolerance des greffes de peau et les formules leucocytaires des donneurs et des receveurs*. Proc. 9th Congr. Soc. Blood Trans. Mexico. 1962.
31. VAN ROOD, J. J., VAN LEEUVEN, A. y BOSCH, L. J.: *Leucocyte antigen and transplantation immunity*. Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat. Wien. 1961. Karger. Basel. 1962.
32. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., TERASAKI, P. I., PORTER, T. D., FARIS, T. J., HERMANN, D. L., VREDEVOE, D. L., HUTT, M. P., OGDEN, D. A. y WADDEL, W. R.: *Chronic survival after human renal homotransplantation. Lymphocyte-antigen matching, pathology and influence of thymectomy*. Ann. Surg. 162 : 749, 1965.
33. TERASAKI, P. I., VREDOVOE, D. L., MICKET, M. R., PORTER, K. A. MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D. y STARZL, T. E.: *Serotyping for homotransplantation*. Transplantation. 4 : 588, 1966.
34. RAPAPORT, F. T., DAUSSET, J., HAMBURGER, J., HUME, D. M., KANO, K., WILLIAMS, M. y MILGROM, F.: *Serologic factors in human transplantation*. Ann. Surg. 166 : 596, 1967.
35. CEPPELLINI, R., CURTONI, E. S., MATTIUZ, P. L., MIGGIANO V., y SERRA, A.: *Genetics of leukocyte antigens: A family study of segregation and linkage*. En: E. S. Curtoni, P. L. Mattiuz y R. M. Tosi (Ed.). *Histocompatibility testing*. Munksgaard. Copenhagen. 1967 (pág. 149).

CAPITULO II

TOLERANCIA

BURNET, a partir de 1948, elaboró una teoría muy sugestiva para explicar los principios de la reacción inmunológica.^{1 2 3} Señaló que cualquier teoría con tal pretensión tenía que tener en cuenta y explicar tres aspectos fundamentales del fenómeno inmunológico, a saber:

- a) El reconocimiento del propio ser, del sí mismo. Por qué los propios antígenos no desencadenan reacción inmunológica.
- b) La tolerancia. Por qué se toleran en ciertas circunstancias antígenos extraños.
- c) Cuál es el mecanismo de la memoria inmunológica. Por qué se produce una reacción acelerada específica al repetirse el contacto con un mismo antígeno.

BURNET emitió la hipótesis de que en el embrión se producen multitud de clones celulares, cada uno de los cuales es capaz de reaccionar con un tipo específico de antígeno. Si el contacto con el antígeno se produce en un período de inmadurez (cosa que naturalmente ocurre con los propios tejidos), los clones para dichos antígenos son destruidos y el animal se hace tolerante para ellos. Una vez maduro, cada clon de células inmunológicas reaccionaría de una manera específica frente al antígeno correspondiente, y, estimulado por él, se reproduciría y multiplicaría de manera tal que los contactos sucesivos desencadenarían una respuesta más rápida y mayor.

Basándose en su teoría BURNET acertadamente predijo que los animales que durante el período embrionario tuviesen contacto con antígenos extraños, posteriormente no los considerarían como tales sino que los aceptarían como propios.

OWEN, en 1945,⁴ había descubierto que algunos terneros gemelos dizigóticos tenían glóbulos rojos de dos tipos diferentes y adscribió este quimerismo eritrocitario a las conexiones vasculares existentes entre las dos placentas en el útero de la vaca madre que ya LILLIE había descrito en 1916.⁵

A partir de 1951 MEDAWAR y col.^{6 7} confirmaron la teoría de BURNET cuando demostraron que los terneros gemelos dizigóticos con quimerismo eritrocitario aceptaban prolongadamente intercambios de injertos de piel sin que diferencias muy manifiestas de color o de sexo influyesen para nada en el resultado. Ello en contraste con los injertos entre otros terneros, incluyendo entre hermanos de distintos partos, que se rechazaban en la forma habitual.

SIMONSEN y col., en 1955, hicieron la misma demostración con un transplante renal entre dos de dichos terneros quimeras, el cual funcionó prolongadamente.⁸

Que estos fenómenos de tolerancia era posible reproducirlos experimentalmente en el laboratorio fue demostrado por BILLINGHAM, BRENT y MEDAWAR en 1953. Estos investigadores inyectaron intraútero, en embriones de ratón CBA, una suspensión de células de ratones A. Los ratones CBA nacieron normalmente y a las ocho semanas recibieron injertos de piel de ratones A. Los injertos fueron tolerados sin producir el menor síntoma de reacción inmunológica. Los autores consideraron este experimento como un ejemplo de tolerancia adquirida activamente y así denominaron al fenómeno.⁹

A partir de 1954 WOODRUFF y col. demostraron que en la rata podía inducirse tolerancia con el mismo método después del nacimiento con tal de practicar la inyección de la suspensión celular dentro de los doce primeros días de la vida.^{10 11}

En los años que siguieron a las primeras inducciones de tolerancia en animales, se llevaron a cabo en humanos algunas investigaciones en el mismo sentido. Así, se observaron casos de tolerancia de injertos de

piel maternal que se interpretaron como tolerancia inducida por contactos celulares accidentales intrauterinos, o por transfusiones postpártum con sangre materna,^{12 13} se describieron casos de quimerismo eritrocitarios comprobándose que toleraban intercambios de injertos de piel,¹⁴ e incluso se intentó inducir tolerancia en recién nacidos con inyecciones de leucocitos paternos.¹⁵ No obstante empezaba en la misma época a describirse las reacciones del injerto contra el huésped¹⁶ y BILLINGHAM y col. adscribieron a tal fenómeno el síndrome de emaciación (runt disease) que aparecía en animales con tolerancia inducida,¹⁷ lo cual hizo que suspendieran los intentos de investigación en humanos por este camino.

Pronto se vio, sin embargo, que el gran inconveniente de la reacción injerto contra el huésped que parecía cerrar el camino de la tolerancia inducida como solución para franquear la barrera biológica, era un obstáculo que podía ser evitado. Efectivamente, a partir de la demostración por BILLINGHAM y col. en 1956¹⁸ de que los antígenos de transplatación podían separarse de las células e inducir con ellos inmunidad, se vislumbró la posibilidad de también inducir con ellos tolerancia.

Desde los trabajos de SULZBERGER,¹⁹ CHASE^{20 21} y FELTON^{22 23 24} se sabía que era posible inducir estados de no respuesta inmunitaria mediante la administración de antígenos con técnicas especiales y dosis particulares. Los conceptos a que habían dado lugar los trabajos mencionados eran que la administración de dosis pequeñas y repetidas de antígeno producían una «desensibilización», mientras que las sobrecargas con grandes dosis de antígeno, particularmente por vía endovenosa, producían una «parálisis inmunitaria».

En 1958 SMITH y BRIDGES mostraron que la inyección de seroalbúmina bovina a conejos recién nacidos producía un estado de «no respuesta» inmunológica a este antígeno, dependiendo el grado de inhibición y la duración de tal estado, de la dosis de antígeno inyectada inicialmente.²⁵

En 1963 MARTÍNEZ y col. consiguieron supervivencias prolongadas de injertos de piel en ratones con locus H-2 diferentes mediante inyecciones previas masivas de células esplénicas fragmentadas,²⁶ y MEDAWAR, utilizando dosis de antígenos mucho menores consiguió re-

sultados análogos con homoinjertos de piel entre ratones con diferencias genéticas de histocompatibilidad más débiles.²⁷

Los meticulosos trabajos de MITCHINSON durante toda la última década^{28 2930} sentaron las bases de las técnicas de inducción de tolerancia mediante la administración de antígenos, confirmando que existen dos zonas de dosificación, una por debajo y otra por encima de las dosis inmunológicas, que producen tolerancia.

A partir de 1968 comenzaron a aparecer trabajos mostrando la prolongación de la supervivencia de homotransplantes renales mediante tratamientos con dosis pequeñas de antígenos en conejos³¹ y en perros.^{32 33} Estos primeros resultados, juntos a los avances en la localización e identificación de los antígenos de histocompatibilidad que ya mencionamos en el capítulo anterior, hacen concebir esperanzas de que dichos antígenos, una vez aislados, puedan utilizarse para producir tolerancia. Este camino es, sin duda, el más atractivo de todos los emprendidos buscando el superar la barrera biológica de la reacción de rechazo. La gran cantidad de trabajos al respecto, presentados en el reciente Congreso Internacional de la Transplantation Society en La Haya, es buena muestra del interés que la posibilidad de producir tolerancia despierta. Es probable que en un futuro no muy lejano la tolerancia inducida con antígenos de histocompatibilidad pueda ser aplicada clínicamente con éxito. Hasta que esto llegue, la inmunosupresión, cuyo desarrollo histórico veremos a continuación, seguirá teniendo vigencia.

CAPITULO II

REFERENCIAS.—Tolerancia

1. BURNET, F. M. y FENNER, F.: *Genetics and immunology*. Heredity. 2 : 289, 1948.
2. BURNET, F. M. y FENNER, F.: *The production of antibodies*. London Macmillan and Co. 1949.
3. BURNET, F. M.: *The clonal selection theory of acquired immunity*. London. Cambridge University press. 1959.
4. OWEN, R. D.: *Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins*. Science. 102 : 400, 1945.
5. LILLIE, F. R.: *The theory of the free-martin*. Science. 43 : 611, 1916.
6. ANDERSON, D., BILLINGHAM, R. E., LAMPKIN, G. H. y MEDAWAR, P. B.: *The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle*. Heredity. 5 : 379, 1951.

7. BILLINGHAM, R. E., LAMPKIN, G. H., MEDAWAR, P. B. y WILLIAMS, H. L.: *Tolerance of homografts, twin diagnosis and the free-martin condition in cattle*. Heredity 6 : 201, 1952.
8. SIMONSEN, M.: *Artificial production of immunological tolerance. Induced tolerance to heterologous cells and induced susceptibility to virus*. Nature. (London). 175 : 763, 1955.
9. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L. y MEDAWAR, P. B.: *Actively acquired tolerance of foreign cells*. Nature. (London). 172 : 603, 1953.
10. WOODRUFF, M. F. A. y SIMPSON, L. O.: *Induction of tolerance to skin homografts in rats by injection of cells from the prospective donor soon after birth*. Brit. J. Exp. Path. 36 : 94, 1955.
11. WOODRUFF, M. F. A.: *Postpartum induction of tolerance to homologous skin in rats*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64 : 792, 1957.
12. PEER, L. A.: *Long survival time of skin grafts from mother to male child*. Plast. Reconstr. Surg. 18 : 169, 1956.
13. PEER, L. A.: *Behavior of skin grafts interchanged between parent and infant*. Transpl. Bull. 4 : 109, 1957.
14. WOODRUFF, M. F. A. y LENNOX, B.: *Reciprocal skin grafts in a pair of twins showing blood chimerism*. Lancet. 2 : 476, 1959.
15. WOODRUFF, M. F. A.: *Can tolerance to homologous skin be induced in the human infant at birth?* Transpl. Bull. 4 : 26, 1957.
16. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B.: *Acquired tolerance of skin homografts*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 59 : 409, 1955.
17. BILLINGHAM, R. E. y BRENT, L.: *A simple method for inducing tolerance of skin homografts in mice*. Transpl. Bull. 4 : 67, 1957.
18. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L. y MEDAWAR, P. B.: *The antigenic stimulus in transplantation immunity*. Nature (London). 178 : 514, 1956.
19. SULZBERGER, M. B.: *Hypersensitiveness to arsphenamine in guinea pigs 1. Experiments in prevention and in desensitization*. Arch. Derm. Syph. N.Y. 20 : 669, 1939.
20. CHASE, M. W.: *The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin*. Proc. Soc. Exper. Biol. N.Y. 59 : 134, 1945.
21. CHASE, M. W.: *Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent*. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 61 : 257, 1946.
22. FELTON, L. D. y OTTINGER, B.: *Pneumococcus polysaccharide as a paralysing agent in the mechanism of immunity in white mice*. J. Bact. 43 : 94, 1942.
23. FELTON, L. D.: *The significance of antigen in animal tissues*. J. Immunol. 61 : 107, 1949.
24. FELTON, L. D., KAUFFMANN, G., PRESCOTT, B. y OTTINGER, B.: *Studies on the mechanism of the immunological paralysis induced in mice by pneumococcal polysaccharides*. Immunol. 74 : 17, 1955.
25. SMITH, R. J. y BRIDGES, R. A.: *Immunological unresponsiveness in rabbits produced by neonatal injection of defined antigens*. J. Exp. Med. 108 : 227, 1958.
26. MARTÍNEZ, C., SMITH, J. M., BLAESE, M. y GOOD, R. A.: *Production of immunological tolerance in mice after repeated injections of disrupted spleen cells*. J. Exp. Med. 118 : 743, 1963.
27. MEDAWAR, P. B.: *The use of antigenic tissue extracts to weaken the immunological reaction against skin homografts in mice*. Transplantation 1 : 21, 1963.
28. MITCHISON, N. A.: *Induction of immunological paralysis in two zones of dosage*. Proc. Roy. Soc. (Biol.) 161 : 275, 1964.

29. MITCHISON, N. A.: *Recovery from immunological paralysis in relation to age and residual antigen*. Immunology 9 : 129, 1965.
30. MITCHISON, N. A.: *Immunological tolerance*. Symp. Tissue Org. Transplant. Supl. J. Clin. Path. 20 : 451, 1967.
31. OWEN, E. R.: *Prolonged survival in heterografted kidneys with transplantation antigen pretreatment*. Nature 219 : 970, 1968.
32. OWEN, E. R., SLOME, D. y WATERSTON, D. J.: *Prolongation of rabbit kidney allograft survival by desensitisation*. Avd. in Transplant. Edi.: J. Dausset, J. Hamburger, G. Mathé. Munksgaard Copenhagen 1968 (pág. 385).
33. ZIMMERMAN, C. E., BUSCH, G. J., STUART, F. P. y WILSON, R. E.: *Canine renal homografts after pretreatment with subcellular splenic antigens*. Surgery 63 : 437, 1968.
34. WILSON, R. E., RIPPEN, A., HAYES, C. R., DAGHER, R. K. y BUSCH, G. J.: *Prolonged renal allograft survival associated with antigen pretreatment*. Transpl. Proc. 1 : 290, 1969.

CAPITULO III

INMUNOSUPRESION

Las investigaciones encaminadas a descubrir los mecanismos de las reacciones inmunitarias, fueron el estímulo de los primeros estudios sobre la manera de suprimir tales reacciones. La posible utilización de la inmunosupresión para corregir excesos de la reacción inmunitaria como en las enfermedades autoinmunes, pero sobre todo su aplicación en el campo de los trasplantes, explican el gran desarrollo de este capítulo. Los procedimientos utilizados han sido de muy variada índole, pero en todos hay de común una acción depresora del sistema linfático.

Agruparemos los diferentes métodos bajo tres distintos apartados:

- A) Las radiaciones.
- B) Las ablaciones y manipulaciones linfáticas.
- C) Los fármacos.

A) Las radiaciones

El efecto depresor de la radiación sobre la respuesta inmunitaria fue descubierto por BENJAMÍN y SLUKA cuando en 1908 observaron que los conejos irradiados antes de administrarles un antígeno de buey, no producían anticuerpos contra él.¹ Ya hemos visto que MURPHY, a partir de 1914, demostró que la irradiación prolongaba la supervivencia de los injertos heterólogos de tejido tumoral y asoció el efecto a la

destrucción de los linfocitos.^{2 3} Entre 1915 y 1918 HEKTOEN, utilizando antígenos bacterianos y eritrocitos heterólogos, confirmó que la irradiación de los órganos linfáticos suprimía temporalmente la producción de anticuerpos.^{4 5}

Una vez demostrado el carácter inmunológico del rechazo de los homoinjertos de piel, era lógico que alguien intentase ver si la irradiación modificaba el proceso. DEMPSTER y col., en 1950, realizaron en conejos tal experimento, comprobando que una dosis de irradiación corporal total de 250 r, en el día previo a un homoinjerto de piel, prolongaba la supervivencia de éste. Sin embargo el efecto era solo temporal y no modificaba la respuesta acelerada frente a un segundo homoinjerto.⁶

En 1953, el mismo DEMPSTER, cuando demostró el carácter inmunológico del rechazo de los trasplantes renales en perros, intentó modificarlo con la irradiación del donante o del receptor, pero no pudo evidenciar prolongación alguna en la función del trasplante.⁷ Esto fue confirmado por BAKER y GORDON en 1955, quienes no pudieron prolongar la función de los trasplantes renales a pesar de administrar a los perros receptores dosis de 225 r que eran letales para la mitad de ellos.⁸

Existía la posibilidad de utilizar dosis mayores de irradiación protegiendo a los animales con inyecciones de tejido hematopoyético,⁹ y pronto se sospechó que la protección dependía de la supervivencia de las células inyectadas. LINDSLEY y col. identificaron en la sangre periférica de ratas irradiadas e inyectadas con médula ósea homóloga, dos tipos de eritrocitos, uno con antígenos del donante, y otro con antígenos del receptor.¹⁰ FORD y col. hicieron la demostración definitiva en experimentos con ratones usando como donantes a los de una raza con una característica cromosómica identificable, que evidenciaron después en la médula ósea del animal receptor.¹¹ Estos animales eran entonces verdaderas quimeras, y pronto se hicieron experimentos que demostraron que aceptaban los injertos de piel del animal donante de tejido hematopoyético o animales genéticamente similares.^{12 13}

En 1959 MANNICK y col., usando dosis de irradiación de 1300 r e inyección consecutiva de médula ósea homóloga, consiguieron un perro quimera, que aceptó un trasplante renal del mismo animal donante del tejido hematopoyético. El trasplante funcionó normalmente hasta

el 49 día postoperatorio, fecha en la que el perro falleció de neumonía. En la autopsia no había signo alguno de rechazo.¹⁴

Sin embargo, en seguida se vio que los animales sometidos a dosis letales de radiación y protegidos con inyecciones de tejido hematopoyético homólogo, desarrollaban un síndrome con trastornos digestivos de diarrea, anorexia y pérdida de peso, y lesiones descamativas y eritodérmicas de la piel, que los conducía a la muerte.¹⁵ Este cuadro clínico se denominó síndrome secundario, y pronto se interpretó como una reacción de las células inmunocompetentes inyectadas, contra los tejidos del animal receptor: «reacción injerto contra huésped».

La demostración por UPHOFF de que usando tejidos hematopoyéticos fetales no se presentaba síndrome secundario,¹⁶ fue un bello experimento que confirmó el mecanismo de la tolerancia adquirida; aquí la situación era también la de células inmunológicas inmaduras que, puestas en contacto con los antígenos del huésped, no los reconocían como extraños al madurar posteriormente.

Basándose en los datos experimentales que acabamos de relatar, HUME y col. practicaron en 1960 transplantes renales en perros irradiados y tratados con inyecciones de suspensiones celulares de hígado y bazo fetales. Encontraron que para suprimir histológicamente la reacción de rechazo en el riñón transplantado necesitaban dosis de 1.500 r, con las cuales los perros morían a pesar de las inyecciones de células hematopoyéticas; ninguno de los perros vivió más de 13 días.¹⁷

Mientras tanto en la clínica se intentaba avanzar utilizando la experiencia adquirida en el laboratorio. De 1958 a 1963, se llevaron a cabo un buen número de transplantes renales en humanos, usando la irradiación corporal total para intentar suprimir la respuesta inmunológica de rechazo. Los equipos más activos fueron el de MURRAY en Boston, el de HAMBURGER y el de KUSS en París, y el de SHACKMAN en Londres.

MURRAY y col., entre marzo de 1958 y marzo de 1962, irradiaron a doce pacientes en los que planeaban llevar a cabo transplantes renales. Dos de los pacientes murieron antes de recibir el trasplante, a consecuencia de la irradiación, uno de ellos a pesar de recibir inyecciones de suspensión de células hepáticas y esplénicas fetales. De los diez pacientes transplantados, nueve murieron durante el mes que siguió a la operación. El único superviviente fue el receptor de un riñón proveniente de un her-

mano gemelo bivitelino. Este paciente estaba bien tres años y medio después de la intervención.^{18 19 20}

HAMBURGER y col. practicaron, entre junio de 1959 y marzo de 1961, seis trasplantes renales en humanos previamente irradiados. Uno de ellos, también entre gemelos bivitelinos, vivía normalmente tres años después de la operación; otro, de madre a hijo, con reacciones serológicas muy compatibles, vivía a los catorce meses; y un tercero, entre hermanos, sobrevivió seis meses.²¹

KUSS y col. practicaron seis trasplantes y tres de ellos sobrevivieron cinco meses o más.²²

SHACKMAN y col, efectuaron siete trasplantes, y uno de ellos, proveniente de un hermano serológicamente muy similar, era bien tolerado a los dos años y medio.²³

Como se ve los éxitos eran muy limitados, y cuando se revisa la experiencia de esos años resulta obvio que todos los supervivientes eran casos muy especiales de estrecha relación genética, o en los que en el tratamiento se habían utilizado drogas cuyo efecto inmunosupresor se fue comprobando era más valioso que la irradiación misma, o en los que por otras circunstancias la respuesta inmunológica no era normal. Así, pues, no es de extrañar que la irradiación corporal total se abandonase.

Hoy día las radiaciones se emplean en algunos centros, localmente en el preoperatorio, sobre áreas linfáticas, especialmente sobre el timo; y sobre el trasplante mismo en el postoperatorio inmediato, y en las crisis de rechazo.^{24 25} Otra variedad de radiación teóricamente atractiva que ha sido estudiada en el laboratorio, y usada en algunos casos en la clínica, es la radiación extracorpórea de la sangre y de la linfa, tratando de destruir con un mínimo de toxicidad las células inmunocompetentes.^{26 27}

B) Las ablaciones y manipulaciones linfáticas

1) Esplenectomía

Sobre cual era el papel del bazo en la formación de anticuerpos, y sobre el efecto de la esplenectomía en la respuesta inmunitaria, se inició ya a finales del siglo pasado una viva controversia.^{28 29 30} En el que vi-

vimos, continuaron sucediéndose las discrepancias sobre la importancia inmunológica de la víscera esplénica, al principio, en relación con la producción de anticuerpos,^{31 32 33 34 35 36} y desde que los trasplantes de órganos saltaron a la palestra, en razón de su participación en las reacciones de rechazo. Tal participación fue demostrada en el ratón por BILLINGHAM, BRENT y MEDAWAR en 1954, cuando comprobaron con injertos de piel que el tejido esplénico inyectado intraperitonealmente era capaz de transferir inmunidad adoptiva.³⁷

El posible efecto frenador de la esplenectomía en la reacción de rechazo con homoinjertos fue objeto de especulación a partir del comienzo de los años cincuenta. KROHN³⁸ y WERDER,³⁹ aludiendo vagamente a «series de experimentos» expresaban ideas contradictorias al respecto en el primer número del *Transplantation Bulletin* en 1950.

En humanos esplenectomizados, ROWLEY demostró, también en 1950, que la inyección por vía endovenosa de pequeñas cantidades de antígeno producía una respuesta de anticuerpos mucho menor que en individuos normales.⁴⁰

STARZL y col. en 1963 fueron los primeros en utilizar la esplenectomía sistemáticamente en trasplantes renales humanos como método de inmunosupresión. Estos autores instituyeron, en cinco pacientes, un régimen inmunosupresivo con irradiación, drogas, timectomía y esplenectomía. Cuatro de los pacientes sobrevivían en el momento de la publicación entre 105 y 198 días después del trasplante, supervivencia inusitada por aquel entonces. No obstante, los mismos autores señalaban en las conclusiones de su artículo que la combinación de los diferentes métodos de inmunosupresión hacía difícil juzgar el valor de cada uno, y añadían que los datos eran todavía insuficientes para abogar por tal proceder.⁴¹ Otra razón que STARZL, poco más tarde, señaló en favor de la esplenectomía fue la leucocitosis secundaria que frecuentemente sucede a la extirpación del bazo, la cual, especulaba el cirujano de Denver, podría permitir el uso de dosis mayores de drogas inmunosupresoras.⁴²

HAMBURGER y col. señalaron en 1964 que algunos de sus pacientes que sobrevivían con trasplantes renales habían desarrollado síndromes de hiperesplenismo que los habían obligado a practicar esplenectomías en dos de ellos. Los bazos extirpados eran de un tamaño doble al normal y microscópicamente presentaban infiltración celular. Pensa-

ban que tal hiperesplenismo estaba en relación con la reacción inmunológica y en los cinco trasplantes siguientes que publicaban habían practicado esplenectomía preventiva.⁴³ HUME y col., en la misma sesión que los autores anteriormente citados, presentó cinco casos de pacientes con trasplantes renales que también habían desarrollado síndromes de hiperesplenismo, dos de los cuales habían necesitado esplenectomía. Esto los había inducido a practicar esplenectomías preventivas, pero no habían observado con ellas alteración alguna de la respuesta inmunológica, y tampoco tal operación les había permitido mantener una superior cuantía de granulocitos al utilizar las drogas inmunosupresoras.⁴⁴

En 1965, WEITH y col. hicieron un estudio sistemático muy cuidadoso del valor de la esplenectomía en combinación con drogas inmunosupresoras. Estos autores demostraron que en el perro la esplenectomía combinada con azatioprina y azaserina no prolongaba la supervivencia de los injertos de piel, y tampoco permitía aumentar las dosis de las mencionadas drogas. En trasplantes renales humanos compararon dos series de pacientes: 10 esplenectomizados y 23 no esplenectomizados. La conclusión fue también que la esplenectomía no permitía aumentar las dosis de las drogas inmunosupresoras, pues no tenía efecto protector contra la leucopenia por ellas causada. Tuvieron también la impresión que los pacientes esplenectomizados habían tenido más problemas infecciosos e incluso más crisis de rechazo.⁴⁵

En el año siguiente, HUME y col. revisaron la experiencia de sus trasplantes renales, y compararon los resultados entre 31 pacientes con esplenectomía y 51 no esplenectomizados. Sus conclusiones al respecto fueron que la esplenectomía no mejoraba la supervivencia, y que por el contrario, los pacientes así tratados habían tenido el cuádruple de accidentes tromboembólicos y el doble de infecciones que los no esplenectomizados.⁴⁶

No es de extrañar, que después de la publicación de los datos anteriores la esplenectomía sistemática en trasplantes renales se abandonara.

2) **Timectomía**

Aunque en el año 1900 BEARD, basándose en sus estudios en embriones de peces concluyó que el ritmo era la fuente original de leuco-

citados⁴⁷ —como al parecer había sugerido KOELLIKER en 1879—⁴⁸ los esfuerzos que siguieron para demostrar el papel de este órgano en la respuesta inmunológica fueron hasta muy recientemente baldíos.^{49 50 51}

El esclarecimiento de la importante función del timo en el desarrollo de la capacidad inmunológica se debe fundamentalmente a los trabajos de GOOD con su grupo de la Universidad de Minnesota y a los experimentos de MILLER en Inglaterra.

Que el timo tenía una relación con la reacción inmunológica fue sospechado por GOOD en 1954 al observar un paciente con agammaglobulinemia adquirida y timoma asociados.⁵² Sin embargo, los estudios experimentales que a raíz de tal observación GOOD llevó a cabo con McLEAN y col. no aclararon nada al respecto, puesto que no pudieron demostrar efecto alguno de la timectomía sobre la producción de anticuerpos en conejos.⁵³

En 1961 ARCHER y PIERCE, del mencionado grupo de la Universidad de Minnesota, fueron los primeros en dar cuenta de que el timo jugaba un papel en el desarrollo de la respuesta inmunológica después de comprobar que conejos timectomizados entre los 5 y 7 días después del nacimiento no producían anticuerpos cuando, pasadas de 6 a 9 semanas, se les inyectaba una dosis de 50 mg./kg. de seroalbúmina bovina.⁵⁴

Poco más tarde apareció la primera publicación de MILLER al respecto.⁵⁵ Este investigador estudiando el papel del timo en la génesis de las leucemias en ratones, se había percatado de que dicho órgano tenía al comienzo de la vida una función fundamental para el desarrollo de la competencia inmunológica, y pudo demostrar que en ratones timectomizados hasta el día decimosexto después del nacimiento se producía una acentuada disminución de la población de linfocitos y una marcada prolongación de la supervivencia de los injertos de piel. El grupo de Minnesota corroboró, independiente y prácticamente al mismo tiempo, los hallazgos de MILLER, primero en el ratón⁵⁶ y posteriormente en el conejo.⁵⁷

En los años siguientes MILLER continuó investigando los efectos de la timectomía en ratones recién nacidos (observando en ellos otras deficiencias inmunológicas, como por ejemplo la pérdida de la capacidad de sus linfocitos para producir reacciones injerto contra huésped), y también en adultos, comprobando en estos últimos que la extir-

pación del timo les impedía recuperar la competencia inmunológica después de ser irradiados.^{58 59 60 61}

En 1963 CLAMAN y TALMAGE demostraron que la timectomía en un ratón adulto tolerante para un antígeno le dificultaba la recuperación de la reactividad inmunológica frente a ese particular antígeno.⁶²

En 1965 MONACO y col. demostraron que también en el ratón adulto la recuperación de la competencia inmunológica después de tratamiento con suero antilinfocitario era timodependiente.⁶³ El mismo año TAYLOR,⁶⁴ METCALF⁶⁵ y el propio MILLER⁶⁶ evidenciaron que también en animales adultos normales la timectomía producía un déficit de la respuesta inmunológica, precisando que lo que ocurría era que este déficit no se manifestaba hasta después de pasados unos nueve meses de la extirpación tímica.

Los estudios para demostrar el mecanismo de acción del timo en el mantenimiento de la respuesta inmunológica se iniciaron inmediatamente después de descubrirse tal función. Ya en 1962 MILLER puso de manifiesto que la inyección de extractos tímicos no hacía recuperar la competencia inmunitaria a los animales irradiados y timectomizados, pero sí conseguían tal efecto los implantes de tejido tímico.⁵⁸

Los estudios con implantes en cámaras milipóricas en ratones timectomizados iniciados por LEVY y col. mostraron que también en este proceder se restituía la competencia inmunológica;⁶⁷ tal hecho los hizo concluir que el timo producía un factor humoral inmuo-madurador. Junto con OSOBA, MILLER realizó experimentos similares^{68 69} llegando también a la conclusión de que el timo actuaba por medio de un factor humoral que quizás tendría relación con el factor tímico estimulante de linfocitosis que METCALF había aislado unos años antes.⁷⁰ En 1965 el mismo OSOBA demostró que la restauración de la competencia inmunológica no se hacía por un mecanismo de quimerismo y tolerancia cuando observó que ratones CBA timectomizados inmediatamente después del nacimiento y restaurados con timo de un ratón C57BL en cámara milipórica, rechazaban normalmente los injertos de piel de ratones C57BL.⁷¹ El 1966 MILLER demostró, con técnicas de irradiación «in vitro» de fragmentos de timo que posteriormente injertaba a ratones timectomizados, que la restauración de la función inmunológica con tales injertos, dependía de la integridad de las células epiteliorreticu-

lares del timo injertado, concluyendo que en ellas se producía el factor inmunomadurador del timo.⁶⁶

No es, pues, de extrañar que al ir adquiriéndose los conocimientos acabados de relatar, la timectomía fuese ensayada en transplantes humanos con el propósito de atenuar la respuesta inmunitaria de rechazo. Ya se hizo referencia en el capítulo anterior a los casos de transplantes renales en que STARZL y col. combinaron varios métodos de inmunosupresión, entre los que estaba la timectomía, obteniendo resultados superiores a los entonces corrientemente alcanzados.⁷² También tiene interés histórico, especialmente para nosotros en relación con el tema de que nos ocupamos, que el primer trasplante hepático realizado en humanos, que como veremos fue llevado a cabo por el citado STARZL y su equipo en la Universidad de Colorado en 1963, fuese sometido a timectomía previa.⁷³

ZOLLINGER y col., en 1964, comprobaron que la timectomía que realizaron durante la corrección de cardiopatías congénitas en once niños de tres meses a 18 años de edad, no prolongó la supervivencia de pequeños homoinjertos de piel que les practicaron al final de la intervención.⁷⁴

NAKAMOTO y col., en 1965, practicaron timectomía a cinco pacientes receptores de homotransplantes cadavéricos renales, sin encontrar ninguna mejoría significativa en los resultados.⁷⁵

Para tratar de esclarecer el valor de la timectomía en los transplantes humanos STARZL y col. emprendieron en octubre de 1964 un estudio comparativo de pacientes que recibieron transplantes renales. Hasta junio de 1966 realizaron 46 transplantes, en 24 de los cuales practicaron también una timectomía. Recientemente se han publicado los resultados de esta experiencia,^{76 77} los supervivientes fueron seguidos de 4 a 5 1/2 años y las conclusiones fueron que la timectomía no había producido prolongación ni mejoría de la función del trasplante, ni tampoco servido para reducir las dosis de drogas inmunosupresoras. Sin embargo los estudios histológicos con microscopio electrónico e inmunofluorescencia demostraron que los transplantes de los pacientes timectomizados estaban mejor conservados, con menos infiltración celular, y menos lesiones vasculares y glomerulares.

A la vista de los resultados mencionados y con los datos que van obteniéndose en los estudios experimentales no puede descartarse el que la timectomía ocupe en el futuro un lugar de interés dentro del campo de los transplantes de órganos.

3) **Drenaje del conducto torácico**

En el segundo quinquenio de los años cuarenta se desarrollaron técnicas de drenaje del conducto torácico en la rata dirigidas a estudiar la fisiología de la circulación linfática.^{78 79} GOWANS, usando dichas técnicas, que perfeccionó para poder efectuar drenajes prolongados y reinfusión de la linfa, observó, en 1957, que cuando el drenaje se prolongaba durante más de dos días el número de linfocitos circulantes disminuía notablemente; también registró diferencias entre los linfocitos grandes y los pequeños.⁸⁰

En 1962 GOWANS y col. utilizaron el drenaje del conducto torácico para estudiar la iniciación de las respuestas inmunes por los linfocitos pequeños,⁸¹ y en 1963 con la misma técnica demostraron que si el drenaje se continuaba durante cinco días, en la rata se suprimía la respuesta de producción de anticuerpos frente a antígenos como los hemáties de cordero y toxoide tetánico.⁸² En el mismo año de 1963 MEYER y DUMONT demostraron que homoinplantos de piel bajo la cápsula renal persistían hasta más de tres meses en ratas con drenaje externo prolongado del conducto torácico, mientras que, en los controles sin drenaje, el implante ya aparecía destruido al día decimotercero.⁸³ Por la misma época SAMUELSON y col. también comprobaron prolongación de la supervivencia de homoinjertos de piel en perros con fístulas externas del conducto torácico,⁸⁴ y poco más tarde SINGH y col. demostraron que también los homotransplantes renales prolongaban su función en perros con drenajes del conducto torácico, en relación directa con la cantidad de linfa drenada y la persistencia de la canulación.⁸⁵

DUMONT y col. publicaron en 1964 las observaciones sobre el drenaje prolongado del conducto torácico en 25 pacientes. Comprobaron tras 3-4 días de drenaje una reducción del 50 % de las globulinas y una disminución de la intensidad de las reacciones cutáneas frente a antígenos bacterianos.⁸⁶ Observaciones que fueron confirmadas a los pocos meses por TUNNER y col.⁸⁷

Muy pronto se aplicó a la clínica el drenaje del conducto torácico como método de inmunosupresión, siendo FRANKSSON,⁸⁸ TILNEY y MURRAY,⁸⁹ y SONADA y col.⁹⁰ los pioneros del método. Estos autores comprobaron que los pacientes así tratados necesitaban dosis menores de drogas inmunosupresoras y evolucionaban, en general, mejor. Sin embargo la utilización de este método no se generalizó debido probablemente a lo engorroso del mantenimiento de la canulación y a las complicaciones de deshidratación e hipoproteïnemia a que puede dar lugar. Ello, unido a que por la misma época comenzara a utilizarse con éxito el suero antilinfocitario, hizo que el drenaje del conducto torácico no prosperase como método de inmunosupresión. Por su efecto en producir depleción de anticuerpos guarda, no obstante, un lugar en el armamentario inmunosupresor. Efectivamente, este método puede estar indicado como preparación previa a un transplante en pacientes en los que existan anticuerpos órgano-específicos.

C) Los fármacos

Por su distinta naturaleza podemos establecer con los «fármacos» diferentes grupos. Revisaremos someramente: 1) los corticoides, 2) otros agentes químicos, 3) sueros y globulinas antilinfocitarias; otras globulinas inmunosupresoras.

1) Los corticoides

Desde la descripción por ADDISON de la enfermedad que lleva su nombre se sabía que en los pacientes con atrofia suprarrenal había una hiperplasia linfática.⁹¹ En 1938, la misma inversa relación entre los dos sistemas fue demostrada en el sentido opuesto por INGLE cuando descubrió que los corticoesteroides poseían un efecto destructor del tejido linfático.⁹² Estos hallazgos fueron confirmados en los años cuarenta por DOUGHERTY y col. quienes llevaron a cabo varios estudios experimentales en este terreno.^{93 94} Al comienzo de los años cincuenta GERMUTH y col. demostraron que la administración de cortisona inhibía en el conejo la producción de anticuerpos,⁹⁵ y BILLINGHAM y col. que la misma hormona en dicho animal prolongada la supervivencia de los injertos de piel.⁹⁶ Sin embargo, en otros animales y en el hombre no se pudieron

demostrar análogos efectos,^{97 98} aunque sí se vio que tanto los glucocorticoides como el ACTH suprimían la reacción de hipersensibilidad tardía.^{99 100}

PERSKY y JACOB, en 1951, no pudieron demostrar prolongación de la función de trasplantes renales en perros con la administración de ACTH o de cortisona,¹⁰¹ y DEMPSTER, en 1953, tampoco pudo lograrla con dosis de hasta 200 mg. de cortisona diarios, aunque sí observó un menor grado de lesiones histológicas en los animales así tratados.¹⁰²

Varios de los trasplantes renales humanos de la primera mitad de los años cincuenta recibieron corticoides, pero el efecto de éstos era difícil de juzgar entre tantos problemas que se imbricaban, y la impresión de entonces fue de que no tenían valor en la prevención del rechazo.¹⁰³ Sin embargo los datos experimentales indicaban que los corticoides debían de interferir en alguno de los mecanismos inmunológicos del rechazo, y ello hizo que se persistiera en su uso. Así, se utilizaron en varios de los casos ya citados de trasplantes renales humanos tratados con irradiación corporal total, y en ellos por primera vez pareció que los corticoides podían tener un efecto beneficioso en el tratamiento de las crisis de rechazo.¹⁰⁴

En 1963 GOODWIN y col. trataron con elevadas dosis de prednisona una paciente que había recibido un trasplante renal de su madre, consiguiendo con tal tratamiento hacer revertir una grave crisis de rechazo.¹⁰⁵

El valor inmunosupresor de la prednisona fue confirmado experimentalmente por ZUKOSKI y col., quienes en 1963 lograron por primera vez mantener vivo prolongadamente un perro con nefrectomía bilateral y homotrasplante renal tratado únicamente con dicha droga.¹⁰⁶

Durante los años sesenta, a medida que fue aumentando la experiencia clínica humana con trasplantes renales, fue confirmándose el valor inmunosupresor de la prednisona asociada a otras drogas, y en el momento actual puede decirse que tal esteroide es usado universalmente en la totalidad de los pacientes que reciben trasplantes.

La razón fundamental de la efectividad de los corticoides en la prevención del rechazo no es todavía bien conocida, aunque sí se sabe que su acción se produce por las interferencias que causan a distintos

niveles del metabolismo celular. Jugarían papel, su efecto antiinflamatorio inespecífico; su acción linfólítica específica, y su efecto estabilizador de las membranas de los lisosomas actuando sobre las células efectoras de la respuesta inmunitaria.

2) Otros agentes químicos

Los primeros intentos de modificar la respuesta inmunológica con administración de sustancias químicas fueron llevados a cabo por HEKTOEN en 1916 utilizando benceno¹⁰⁷ y tolueno.¹⁰⁸ En 1919 KRUMBHAR publicó los hallazgos de autopsias de soldados muertos por envenenamiento con gas mostaza en la primera Guerra Mundial, señalando entre otras lesiones, aplasia medular y destrucción del tejido linfático.¹⁰⁹ Estos hallazgos llevaron a HEKTOEN a ensayar el efecto del gas mostaza en la producción de anticuerpos en animales, comprobando que dicha sustancia tenía un efecto inmunosupresor, efecto que era máximo cuando se administraba previa o conjuntamente con el antígeno.¹¹⁰

Finalizada la segunda Guerra Mundial, se iniciaron en numerosos laboratorios estudios de diversas sustancias químicas intentando encontrar los efectos terapéuticos en procesos tumorales malignos. Uno de los primeros compuestos ensayados fueron los derivados nitrogenados del gas mostaza, y pronto se vio que estos compuestos inhibían como su predecesor la síntesis de anticuerpos.¹¹¹

En 1952 BAKER y col. fueron los primeros en intentar modificar con fármacos la reacción inmunológica frente al trasplante. Trataron con mostaza nitrogenada y cortisona un grupo de perros con trasplantes renales, consiguiendo demostrar la prolongación de la función del trasplante en todos los animales así tratados.¹¹² Sin embargo, en aquellos momentos, quizás porque los intentos sistemáticos de trasplantes en humanos todavía no habían comenzado, la importancia potencial de sus observaciones no trascendió.

Durante los años cincuenta, con la vista puesta en el tratamiento de los procesos malignos, continuó la búsqueda de sustancias químicas que interfiriesen en el metabolismo celular, centrándose pronto la atención en los antagonistas del ácido fólico, y poco más tarde en los análogos de las purinas.

La observación de que las deficiencias en ácido fólico se acompañaban de una disminución de los anticuerpos circulantes¹¹³ condujo a OLESON en 1950 a ensayar la aminopterina, primer compuesto utilizado como antagonista del ácido fólico, para suprimir la respuesta inmunitaria, comprobando que efectivamente, cuando administraba a un animal tal substancia, junto con un antígeno, se inhibía la producción de anticuerpos.¹¹⁴ Poco tiempo después MALMGREN y col. demostraron que otro compuesto de la misma familia, la amethopterina reducía los títulos de hemolisinas en ratones inmunizados con hematíes de cordero.¹¹⁵

En 1958 UPHOFF usó con éxito la amethopterina para suprimir la reacción «injerto contra huésped» en ratones irradiados letalmente y convertidos en quimeras mediante inyecciones de médula ósea homóloga.¹¹⁶ Esta investigadora comprobó que tales animales no presentaban los síntomas de «runt disease» si se trataban con inyecciones intraperitoneales de amethopterina (Methotrexate); también observó que las dosis necesarias para suprimir la reacción variaban en relación directa con el grado de disparidad genética. Al fin de su artículo, la autora mencionaba que tenía datos no publicados de que la amethopterina prolongaba la supervivencia de los injertos de piel, e indicaba que bien podría tratarse de un camino útil para llegar al control de las reacciones inmunológicas frente a los homoinjertos.

MALMGREN y col. en 1952, durante la misma serie de experimentos citados más arriba, mostraron por vez primera que un análogo de la purinas, la 2,6-diaminopurina, reducía los títulos de hemolisinas en ratones inmunizados con hematíes de cordero.¹¹⁵

En 1958 SCHWARTZ y col. fueron los primeros en demostrar el efecto inmunosupresor de otro análogo de las purinas, la 6-mercaptopurina (6-MP). Efectuaron los experimentos inyectando conejos con seroalbúmina bovina y dosis de 3 mg. de 6-MP por kilogramo de peso del animal con distintas cronologías, comprobando que si la inyección de la 6-MP se efectuaba al mismo tiempo que la del antígeno, y se continuaba con las mismas dosis diarias, se inhibía por completo la producción de anticuerpos.¹¹⁷ Trabajos sucesivos de SCHWARTZ y col.,^{118 119} confirmaron y ampliaron los primeros hallazgos y fueron muy pronto el centro de la atención de la investigación en transplantes: MEEKER y col., en 1959, comprobaron que la 6-MP prolongada la supervivencia de los injertos de piel¹²⁰ prácticamente al mismo tiempo que SCHWARTZ

y col. presentaban por primera vez análogos datos.¹²¹ CALNE, sólo unos meses más tarde, publicó los primeros resultados de la administración de 6-MP a perros con trasplantes renales, demostrando la prolongación de la función, la disminución de los signos histológicos de rechazo y la supervivencia de dos perros con nefrectomía bilateral y homotrasplante durante 21 y 47 días. Ambos animales fallecieron de neumonía, viéndose en la autopsia que los trasplantes estaban bien conservados.¹²²

ZUKOSKI y col. publicaron pocos meses más tarde supervivencia de tres perros con nefrectomía bilateral y homotrasplante por 25, 27 y 34 días, y la ausencia de signos histológicos de rechazo en cuatro perros que habían sobrevivido más de dos semanas con el mismo tipo de operación, todos ellos tratados con 5 mg. de 6-MP por kilo de peso corporal.¹²³ En el año siguiente, 1961, PIERCE y col. publicaron una serie de homotrasplantes renales cervicales en perros tratados con 6-MP, uno de los cuales, nefrectomizado posteriormente, sobrevivía únicamente con el trasplante pasado un año.¹²⁴

No habían transcurrido dos meses desde la primera publicación al respecto de CALNE, cuando MURRAY y col. trataron por primera vez, en abril de 1960, un trasplante renal humano con 6-MP como único método de inmunosupresión. El paciente así tratado sobrevivió durante 26 días con buena función del trasplante, y cuando falleció por arritmia y fallo cardíaco, la autopsia demostró que en el trasplante había sólo moderados signos de rechazo en algunas áreas, con otras perfectamente conservadas. Un segundo paciente que trataron con 6-MP en noviembre de 1960 falleció a los catorce días con un cuadro de toxicidad que achacaron a la droga.¹²⁵

KUSS y col. trataron con 6-MP y cortisona, en junio de 1960, uno de sus pacientes que había recibido previamente irradiación corporal total. El riñón transplantado procedía de un donante vivo sin relación genética, siendo el primero de tal variedad de trasplantes que tuvo una supervivencia prolongada. Mantuvo la vida del paciente durante 17 meses.^{126 127}

HAMBURGER y col. iniciaron en sus series el tratamiento con 6-MP, en junio de 1961, en uno de los pacientes que había recibido un riñón materno después de irradiación corporal en diciembre de 1960. Las biopsias sucesivas habían mostrado signos histológicos de recha-

ce que habían regresado parcialmente con administración de prednisona. Mantenido con dosis diarias de ambas drogas, el paciente hacía vida activa al cabo de un año.¹²⁸

HITCHINGS, ELION y col. en los últimos años de los cincuenta habían sintetizado diferentes análogos de las purinas, principalmente derivados de la 6-MP y de la 6-tioguanina, y habían ensayado su efecto en el tratamiento de tumores.^{129 130} Estos derivados fueron puestos a disposición de CALNE en 1960 cuando este investigador se trasladó a los Estados Unidos para trabajar en Boston con el grupo de MURRAY. CALNE hizo un estudio sistemático de las citadas drogas en transplantes renales caninos (nefrectomía bilateral y homotransplante) observando que un derivado de la 6-MP, la 6-[(1-metil-4-nitro-5-imidazolil)tio]purina, B.W. 57-322, tenía un efecto inmunosupresor por lo menos igual al de la 6-MP, y además que su toxicidad era menor. Uno de los perros tratados con esta droga estaba completamente bien a los cuatro meses de la operación. Durante el mismo estudio, CALNE observó también que la 6-tioguanina y sus derivados, aún en dosis tóxicas, no prevenían el rechazo.¹³¹

En siguientes experimentos CALNE, ALEXANDRE y MURRAY continuaron probando con el mismo modelo experimental diferentes combinaciones de análogos de las purinas, principalmente del B.W. 57-322 (al que se dio la denominación química de azatioprina y la comercial de Imuran), con irradiación, corticoides y otras drogas.^{132 133 134} Sus resultados indicaron que la actinomicina,* en combinación con la azatioprina, era útil en las crisis de rechazo, y que la azaserina,** administrada junto a la azatioprina, producía una potencialización del efecto inmunosupresor sin añadir mayor toxicidad.

MURRAY y col. publicaron en 1963 los primeros resultados de transplantes renales humanos tratados únicamente con drogas inmunosupresoras. Habían administrado por primera vez azatioprina a un paciente en marzo de 1961, y durante dos años habían utilizado tal droga sola o combinada con actinomicina y azaserina en once pacientes. Dos de ellos estaban vivos un año y 110 días respectivamente después del

* NATHAN y col. habían demostrado poco tiempo antes¹³⁵ que la actinomicina inhibía la producción de anticuerpos.

** CLARKE y col. habían observado ya en 1954 que la azaserina potenciaba la acción de la 6-MP^{136 137}

transplante.¹³⁸ Muy pronto aparecieron publicaciones de otros centros confirmando la efectividad de la azatioprina en la prevención del rechazo de los trasplantes renales humanos. CALNE y col. habían tratado con azatioprina, actinomicina y prednisona cinco pacientes receptores de riñones cadavéricos, de los cuales uno estaba bien a los ocho meses de la operación.¹³⁹ STARZL y col. habían, entre noviembre de 1962 y mayo de 1963, trasplantado diez pacientes con riñones de donantes vivos. Con el uso de las mencionadas tres drogas ocho de ellos estaban bien en julio de 1963 con períodos de supervivencia entre 46 y 218 días.¹⁴⁰ HUME y col. tenían por la misma época, cuatro supervivientes de una serie de seis pacientes trasplantados y tratados con irradiación y las tres drogas.¹⁴¹

Se había abierto una era en la historia de los trasplantes de órganos. Al disponer de un medio efectivo de controlar el rechazo, los cirujanos que en el laboratorio experimental habían ido resolviendo los problemas técnicos, se sintieron autorizados para intentar trasplantar otros órganos vitales en humanos. En marzo de 1963 STARZL y col. practicaron el primer trasplante humano de hígado.¹⁴² En junio del mismo año HARDY y col. practicaron el primero de pulmón.¹⁴³ Pronto, sin embargo, la experiencia fue mostrando que la efectividad de las drogas llevaba consigo una gran carga de toxicidad, siendo muy difícil, como ya había escrito CALNE en 1961, «gobernar las dosis entre la Scylla de la aplasia medular y la Charybdis de la reacción de rechazo».¹⁴⁴

La busca de drogas con efecto inmunosupresor selectivo y menor toxicidad continuó durante los años sesenta y continúa todavía. Decenas de sustancias han sido ensayadas con mayor o menor fortuna pero en el momento actual, de las que hemos visto, solo la azatioprina y la prednisona son usadas universalmente. La introducción reciente como inmunosupresores de otros agentes de carácter biológico, que, como veremos en el próximo apartado, tienen efectos más selectivos y menos tóxicos, se ha revelado muy prometedora. Quizás en un futuro más o menos próximo la inmunosupresión química cederá el paso a la biológica; hoy por hoy, sin embargo, todavía es cierto que no hay paciente alguno con un órgano homotrasplantado que no esté recibiendo azatioprina* y prednisona.

* Recientemente la azatioprina ha sido sustituida con éxito en algunos Centros, en trasplantes experimentales y humanos, por la ciclofosfamida.¹⁴⁵

3) **Sueros y globulinas antilinfocitarias. Otras globulinas inmunosupresoras.**

Ya desde los trabajos de METCHNIKOFF a finales del siglo pasado¹⁴⁶ se sabía que era posible preparar antisueros contra los leucocitos, y trabajos posteriores habían confirmado la actividad leucotóxica de tales sueros.^{147 148 149} MOORHEAD en 1905¹⁵⁰ y RITCHIE en 1907¹⁵¹ prepararon antisueros contra tejido tímico, observando que reaccionaban con diferentes tejidos linfáticos, hallazgos que fueron confirmados en 1915 por PAPPENHEIMER.¹⁵²

CHEW y LAWRENCE en 1937¹⁵³ y CRUICKSHANK en 1941¹⁵⁴ prepararon sueros antilinfocitarios que tenían especificidad, pues reducían el número de linfocitos circulantes sin afectar a los granulocitos.

WOODRUFF y col., en 1951, no tuvieron éxito en sus intentos de producir linfopenia duradera e inhibir la producción de anticuerpos con suero antilinfocitario.^{155 156}

En 1955 HUMPHREY preparó antisueros en conejos con buen grado de especificidad contra varios tipos de células de cobaya. Utilizando un antisuero contra polimorfonucleares logró inhibición de las reacciones de Arthus,¹⁵⁷ e INDERBITZIN usando el suero antilinfocitario consiguió abolir las reacciones de hipersensibilidad tardía.¹⁵⁸ Este efecto del suero antilinfocitario fue confirmado poco tiempo después por WILHELM.¹⁵⁹

En 1956, KALISS y KANDUTSCH inyectando tejido esplénico de ratón en el conejo, prepararon un antisuero que, administrado a razas de ratones que normalmente rechazaban injertos tumorales, inhibía tal reacción de rechazo y permitía el desarrollo de los tumores. Estos investigadores vieron también que la actividad del antisuero estaba concentrada en la fracción de las gammaglobulinas.¹⁶⁰

WOODRUFF, en 1960, en su completísimo volumen dedicado a los trasplantes, comentaba el posible interés del suero antilinfocitario en la inhibición de las reacciones de rechazo, aunque admitía que en sus ensayos experimentales no había tenido éxito.¹⁶¹

En 1961 WAKSMAN y col. observaron discretas prolongaciones en la supervivencia de homoinjertos de piel en cobayas tratados con suero antilinfocitario, y comprobaron también que la globulina obtenida

por precipitación con sulfato amónico conservaba las propiedades del antisuero.¹⁶² Fue, sin embargo, la publicación de WOODRUFF y ANDERSON en 1963, de marcadas prolongaciones en la supervivencia de homoinjertos de piel en ratas tratadas con suero antilinfocitario únicamente, o combinando con drenaje del conducto torácico,¹⁶³ lo que atrajo la atención de los investigadores hacia este método de inhibición de la reacción de rechazo. Muy pronto diversos autores confirmaron en diferentes animales la prolongación mediante suero antilinfocitario de la supervivencia de homoinjertos de piel.^{164 165 166 167 168}

MITCHELL y col., en 1966, fueron los primeros en demostrar el efecto del suero antilinfocitario en transplantes experimentales de órganos. Practicaron en una serie de perros nefrectomía bilateral y homotransplante renal, tratándolos únicamente con suero antilinfocitario obtenido de ovejas inmunizadas con células esplénicas caninas. En todos los animales así tratados observaron prolongación de la función y de la supervivencia, que en uno de ellos llegó hasta 300 días.¹⁶⁹ Pocos meses más tarde PICHLMAYR¹⁷⁰ y ABAZA y col.¹⁷¹ confirmaron con análogos experimentos la prolongación de la función de homotransplantes renales con suero antilinfocitario.

STARZL y col., que mediada la década de los sesenta tenían ya una gran experiencia de transplantes en el laboratorio y en la clínica, vieron las posibilidades que el suero antilinfocitario ofrecía, y concentraron sus esfuerzos en preparar un suero cuyo efecto inmunosupresor fuese aplicable para luchar contra la reacción de rechazo desencadenada por los transplantes. A partir de 1965 el equipo de Denver comenzó un programa de inmunización de caballos con tejido linfático canino y humano comprobando pronto la efectividad inmunosupresora de los sueros así obtenidos, que sin embargo, tenían el inconveniente de ser muy tóxicos.^{172 173} No obstante, estos autores encontraron muy pronto que el principio activo inmunosupresor radicaba en las globulinas del antisuero, las cuales aislaron mediante un método de precipitación con sulfato amónico, viendo que este producto era bien tolerado y conservaba todo el poder inmunosupresor.^{174 175}

Entre el 21 de junio y el 12 de diciembre de 1966 STARZL y col. administraron globulina antilinfocitaria (ALG) a 20 pacientes a los que practicaron transplantes renales, comprobando una evolución más favorable que en los que no se había usado y permitiendo utilizar dosis

menores de azatioprina y prednisona. Aunque la globulina antilinfocitaria bastaba para prevenir el rechazo por sí sola en muchos casos, STARZL y col. concluyeron que lo mejor era utilizarla asociada a la azatioprina y a la prednisona, ya que las acciones se complementaban y que el efecto inmunosupresor de éstas disminuía las probabilidades de reacciones séricas frente a la globulina.¹⁷⁶ En octubre de 1967, 19 de los 20 enfermos vivían con buena función de los transplantes, 12 de ellos entre doce y dieciséis meses después de la intervención, y 7 entre diez y doce meses, resultados nunca obtenidos hasta entonces.¹⁷⁷

STARZL y col. fueron también los primeros en demostrar el efecto beneficioso del tratamiento con globulina antilinfocitaria en transplantes hepáticos caninos,¹⁷⁵ efecto que confirmaron pocos meses más tarde MIKAELOFF y col.¹⁷⁸

El disponer de un método de inmunosupresión eficaz animó a STARZL y a su grupo de la Universidad de Colorado a emprender una serie de transplantes hepáticos humanos utilizando ALG. Veremos con detalle estos casos en capítulos posteriores, pero puede adelantarse aquí que las primeras supervivencias prolongadas de transplantes hepáticos se lograron en pacientes tratados con ALG,¹⁷⁹ y que en todos los pacientes que desde entonces han sobrevivido se ha empleado este agente inmunosupresor.¹⁸⁰

No se conoce todavía con exactitud cuál es el mecanismo de la acción inmunosupresora del ALG, aunque sí se sabe que la depleción linfática no es en modo alguno el factor operante, pues la parálisis inmunitaria no guarda relación con el grado de linfopenia o de linfocitosis.^{171 173 181} Se admite hoy que el efecto inmunosupresor de la ALG puede producirse a distintos niveles: quizás, disminuyendo selectivamente el número de linfocitos longevos recirculantes,¹⁸² por recubrimiento de la membrana de los linfocitos,¹⁸³ o por activación estéril de las células linfoides;¹⁸⁴ y es posible que todos estos mecanismos, demostrados «in vitro» jueguen un papel. Además de la incógnita de su mecanismo de acción, tiene el uso de la ALG otros muchos problemas aún por resolver, como son: su mejor método de producción, su valoración biológica, y su toxicidad en relación con la vía y ritmo de administración; por citar sólo los más primordiales. Sin embargo, a pesar de todas las incógnitas, la utilización de la ALG en el laboratorio y en la clínica ha puesto de manifiesto que constituye un arma inmunosupresora tremendamente efi-

caz como lo demuestra: la facilidad con que es capaz de abolir estados de hipersensibilidad previa,¹⁸⁴ el que permita supervivencia prolongada de heteroinjertos,^{184 185} y el que sea capaz de modificar favorablemente el curso de una reacción de rechazo ya establecida.¹⁸⁶

Las inmensas posibilidades de aplicación de la ALG están, pues, bien patentadas. La investigación por este camino será sin duda, fructífera y en él puede estar ciertamente una de las claves para franquear la barrera biológica del rechazo.

Hay que mencionar antes de terminar este capítulo una serie de trabajos que han evidenciado la existencia en el suero normal de un factor globulínico con actividad inmunosupresora.

KAMRIN, en 1958, demostró la prolongación de la supervivencia de ratas en parabiosis mediante la inyección previa de alfa-globulinas¹⁸⁷ consiguiendo en 1959 con análogas fracciones efectos similares en injertos de piel.¹⁸⁸

MOWBRAY, en 1962, demostró que una fracción lipoproteica de globulina alfa 2 de buey, aproximadamente un 0,2 % de las proteínas totales del plasma, inhibía la producción de anticuerpos en conejos.¹⁸⁹ En el año siguiente el mismo autor comprobó que las alfa-2-globulinas de rata, de conejo, de buey, o humana, en grandes dosis eran también capaces de prolongar la supervivencia de homoinjertos de piel de rata. Así el 35 % de los injertos sobrevivían a los 30 días si la fracción proteica se inyectaba previamente o hasta 30 minutos después de la administración del antígeno; el efecto era sin embargo nulo si se esperaban cuatro o más horas.¹⁹⁰ MOWBRAY llamó a esta fracción globulínica, fracción C, y encontró que estaba siempre asociada a ribonucleasa, que concluyó era el principio activo, cuando pudo demostrar una acción inmunosupresora de ribonucleasa pancreática asociada a otras proteínas.^{191 192}

Otros laboratorios^{193 194} han confirmado la existencia de este factor con actividad inmunosupresora en el plasma normal, pero lo que todavía no está aclarado es su mecanismo de acción: Para unos sería la ribonucleasa la que interferiría en las respuestas de las células linfoides mediadas por ácido ribonucleico,¹⁹⁵ para otros se trataría de un bloqueo competitivo de las áreas de las células responsables del reconocimiento del antígeno.¹⁹⁶

En éste, como en tantos otros aspectos del tema de que nos ocupamos, hay aún muchas incógnitas. Basta, sin embargo, el hecho de la presencia comprobada en el plasma de los individuos normales de un factor con actividad inmunosupresora, para estimular la investigación por este camino.

CAPITULO III

REFERENCIAS.—Inmunosupresión

A) *Las radiaciones.*

1. BENJAMÍN, E. y SLUKA, E.: *Antikörperbildung nach experimenteller; Schädigung des hämatopoetischen Systems durch Röntgenstrahlen.* Wien Klin. Wschr. 21 : 311, 1908.
2. MURPHY, J. B.: *Heteroplastic tissue grafting effected through reontgen-ray lymphoid destruction.* J.A.M.A. 62 : 1.459, 1914.
3. MURPHY, J. B. y TAYLOR, H. D.: *The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer. III. The effect of X-ray on artificially induced immunity.* J. Exp. Med. 28 : 1, 1918.
4. HEKTOEN, L.: *The influence of the x-ray on the production of antibodies.* J. Infect. Dis. 17 : 415, 1915.
5. HEKTOEN, L.: *Further studies on the effects of the roentgen ray on the antibody formation.* J. Infect. Dis. 22 : 28, 1918.
6. DEMPSTER, W. J., LENNOX, B., BOAG, J. W.: *Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host.* Brit. J. of Exper. Path. 31 : 670, 1950.
7. DEMPSTER, W. J.: *Kidney homotransplantation.* Brit. J. Surg. 40 : 447, 1953.
8. BAKER R. y GORDON, R.: *Effect of total body irradiation on experimental renal transplantation.* Surgery. 37 : 820, 1955.
9. LORENZ, E., UPHOFF, D., REID, T. R. y SHELTON, E.: *Modification of irradiation in mice and guinea pigs by bone marrow injections.* J. Nat. Cancer Inst. 12 : 197, 1951.
10. LINDSLEY, D. L., ODELL, T. T. y TAUSCHE, F. G.: *Implantation of functional erythropoietic elements following total body irradiation.* Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 90 : 512, 1955.
11. FORD, C. E., HAMERTON, J. L., BARNES, D. W. H. y LOUTIT, J. F.: *Cytological identification of radiation chimaeras.* Nature. (London) 117 : 452, 1956.
12. MAIN, J. M. y PREHN, R. T.: *Successful skin homografts after the administration of high dosage x irradiation and homologous bone marrow.* J. Nat. Cancer Inst. 15 : 1.023, 1955.
13. TRENTIN, J. J.: *The immunological basis for induced tolerance to skin homografts in irradiated mice receiving bone marrow transfusions.* Trans. Bull. 4 : 74, 1957.
14. MANNICK, J. A., LOCHTE, H. L. Jr., ASHLEY, C. A., THOMAS, E. D. y FERREBEE, J. W.: *A functioning kidney homotransplant in the dog.* Surgery 46 : 821, 1959.
15. BARNES, D. W. H. y LOUTIT, J. F.: *The immunological and histological response following spleen transplant in irradiated mice.* Progress in Radiobiology. Oliver and Boyd. London 1956 (pág. 291).

16. UPHOFF, D. E.: *Preclusion of secondary phase of irradiation syndrome by inoculation of fetal hematopoietic tissue following lethal total body irradiation*. J. Nat. Cancer Inst. 20 : 625, 1958.
17. HUME, D. M., JACKSON, B. T., ZUKOSKI, C. F., LEE, H. M., KAUFFMAN, H. M. y EGDAHL, R. H.: *The homotransplantation of kidney and the fetal liver and spleen after total body irradiation*. Ann. Surg. 152 : 354, 1960.
18. MURRAY, J. E., MERRILL, J. P., DAMMIN, G. J., DEALY, J. B., WALTER, C. W., BROOKE, M. S. y WILSON, R. E.: *Study on transplantation immunity after total body irradiation. Clinical and experimental investigation*. Surgery 48 : 272, 1960.
19. MERRILL, J. P., MURRAY, J. E., HARRISON, J. H., FRIEDMAN, E. A., DEALY, J. B. Jr. y DAMMIN, G. J.: *Successful homotransplantation of the kidney between non-identical twins*. N.E.J.M. 262 : 1.251, 1960.
20. DEALY, J. B. Jr., DAMMIN, G. J., MURRAY, J. E. y MERRILL, J. P.: *Total body irradiation in man: tissue patterns observed in attempts to increase the receptivity of renal homografts*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 87 : 572, 1960.
21. HAMBURGER, J., VAYSSE, J., CROSNIER, J., AUVERT, J., LALANNE, C. M. y HOOPER: *Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since, 1959*. Am. J. Med. 32 : 854, 1962.
22. KUSS, R., LEGRAIN, M., MATHE, G., NEDEY, R. y CAMEY, M.: *Homologous human kidney transplantation*. Postgrad. Med. J. 38 : 528, 1962.
23. SHACKMAN, R., DEMPSTER, W. J., WRONG, O. M.: *Kidney homotransplantation in the human*. Brit. J. Urol. 35 : 222, 1963.
24. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., RIFKIND, D., HOLMES, J. H., ROWLANDS, D. T., WADDELL, W. R.: *Factors in successful renal transplantation*. Surgery 56 : 296, 1964.
25. KAUFFMAN, H. M., CLEVELAND, R. J., ROBERT-SHAW, G. E., GRAHAM, W. H. y HUME, D. M.: *Inhibition of the afferent arc of the immune response to renal homografts by local graft radiation*. Surg. Gynecol. Obstet. 123 : 1.052, 1966.
26. MERRILL, J. P., CRONKITE, E. P., SCHIFFER, L. M. y CARPENTER, C. B.: *Extracorporeal irradiation as an adjunct to immunosuppression*. Transplantation 4 : 541, 1966.
27. HUME, D. M., LEE, H. M., WILLIAMS, G. M., WHITE, H. J. O., FERRE, J., WOLF, J. S., PROUT, G. R., SLAPAK, M., O'BRIEN, J., KILPATRICK, S. J., KAUFFMAN, H. M., CLEVELAND, R. J.: *The comparative results of cadaver and related donor renal homografts in man and the immunological implications of the outcome of second and paired transplants*. Ann. Surg. 164 : 352, 1966.

B) **Las ablaciones y manipulaciones linfáticas.**

1) *Esplenectomía.*

28. TIZZONI, G. y CATTANI, G.: *Ueber bei Wichtigkeit der Milz bei der experimentellen Immunisierung des Kaninchens gegen den Tetanus*. Zbl. Bakt. 11 : 325, 1892.
29. PFEIFFER, R. y MARX: *Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe*. Zeitschr. für Hyg. 27 : 272, 1898.
30. DEUTSCH, L.: *Contribution a l'etude de l'origine des anticorps typhiques*. Ann. Inst. Pasteur 13 : 689, 1899.
31. KRAUS, R. y SCHIFFMANN, J.: *Sur l'origine des anticorps. Précipitines et Agglutinines*. Ann. Inst. Pasteur 20 : 225, 1906.
32. MCGOWAN, M. A.: *Some investigations into the problem of the origin of immune body*. Jour. Path. Bact. 15 : 262, 1911.
33. HEKTOEN, L.: *Further observations on effects of roentgenization and splenectomy on antibody formation*. J. Infect. Dis. 27 : 23, 1920.

34. MOTOHASHI, S.: *The effect of splenectomy upon the production of antibodies*. J. Med. Research. 43 : 473, 1922.
35. TOPLEY, W. W. C.: *The role of the spleen in the production of antibodies*. J. Path. Bact. 33 : 339, 1930.
36. SCARFF, R. W.: *Observations on the role of the spleen in antibody production*. J. Path. Bact. 34 : 119, 1931.
37. BILLINGHAM, R. E., BRENT, L. y MEDAWAR, P. B.: *Quantitative studies on tissue transplantation immunity. II, origin, strength and duration of actively and adoptively acquired immunity*. Proc. Roy. Soc. London. 143 : 58, 1954.
38. KROHN, P. L.: *The influence of the spleen on homograft reaction*. Transplantation Bull. 1 : 21, 1953.
39. WERDER, A. A. y HARDIN, C.: *Transplantation Bull. 1 : 24, 1953*.
40. ROWLEY, D. A.: *Formation of circulating antibodies in splenectomized human being following intravenous injection of heterologous erythrocytes*. J. Immunol. 65 : 515, 1950.
41. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., TALMAGE, D. W. y WADDELL, W. R.: *Splenectomy and thymectomy in human renal transplantation*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 113 : 929, 1963.
42. STARZL, T. E.: *Experience in renal transplantation*. W. B. Saunders. Philadelphia-London-Toronto 1964.
43. HAMBURGER, J., CROSNIER, J. y DORMONT, J.: *Observations in patients with a well tolerated homotransplanted kidney: Possibility of a new secondary disease*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 : 558, 1964.
44. HUME, D. M., MAGEE, J. H., PROUT, G. R. Jr., KAUFFMAN, H. M. Jr., CLEVELAND, R. H., BOWER, J. D. y LEE, H. M.: *Studies of renal homotransplantation in man*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 : 578, 1964.
45. VEITH, F. J., LUCK, R. J. y MURRAY, J. E.: *The effects of splenectomy on immunosuppressive regimens in dog and man*. Surg. Gynecol. Obstet. 121 : 299, 1965.
46. HUME, D. M., LEE, H. M., WILLIAMS, G. M., WHITE, H. J. O., FERRE, J., WOLF, J. S., PROUT, G. R., SLAPAK, M., O'BRIEN, J., KILPATRICK, S. J., KAUFFMAN, H. M., CLEVELAND, R. J.: *The comparative results of cadaver and related donor renal homografts in man and the immunological implications of the outcome of second and paired transplants*. Ann. Surg. 164 : 352, 1966.

2) Tímectomía.

47. BEARD, J.: *The source of leucocytes and the true Function of the Thymus*. Anat. Anz. 18 : 561, 1900.
48. KOELLIKER: Citado por Beard (47).
49. HAMMAR, J. A.: *Experimentelle Untersuchung über die Rolle der Thymus bei der immunisierung*. Zeitschr. Mikr-anat. Forchs. 44 : 425, 1938.
50. FAGRAEUS, A.: *Antibody production in relation to the development of plasma cells*. Acta Med. Scand. 130 (supl. 204) : 3, 1948.
51. HARRIS, T. N., RHOADS, J. y STOAKES, J. A.: *A study of the role of the thymus and spleen in the formation of antibodies in the rabbit*. J. Immunol. 58 : 27, 1948.
52. GOOD, R. A. y VARCO, R. L.: *A clinical and experimental study of agammaglobulinemia*. J. Lancet 75 : 245, 1955.
53. MCLEAN, L. D., ZAK, S. J., VARCO, R. L. y GOOD, R. A.: *The role of the thymus in antibody production: an experimental study of the immune response in thymectomized rabbits*. Transpl. Bull. 4 : 21, 1957.

54. ARCHER, O. y PIERCE, J. C.: *Role of thymus in development of the immune response*. Fed. Proc. 20 : 26, 1961.
55. MILLER, J. F. A. D.: *Immunological function of the thymus*. Lancet 2: 748, 1961.
56. MARTÍNEZ, C., KERSEY, J., PAPERMASTER, B. W. y GOOD, R. A.: *Skin homograft survival in thymectomized mice*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109 : 193, 1962.
57. GOOD, R. A., DALMASSO, A. P., MARTÍNEZ, C., ARCHER, O. K., PIERCE, J. C. y PAPERMASTER, B. W.: *The role of the thymus in development of immunological capacity in rabbits and mice*. J. Exp. Med. 116 : 773, 1962.
58. MILLER, J. F. A. P.: *Immunological significance of the thymus of the adult mouse*. Nature (London). 195 : 1.318, 1962.
59. MILLER, J. F. A. P.: *Role of the thymus in transplantation immunity*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 99 : 340, 1962.
60. MILLER, J. F. A. P., MARSHALL, A. H. E. y WHITE, R. G.: *The immunological significance of the thymus*. Advances Immunol. 2 : 111, 1962.
61. MILLER, J. F. A. P.: *Immunity and the thymus*. Lancet 1 : 43, 1963.
62. CLAMAN, H. N. y TALMAGE, D. W.: *Thymectomy: Prolongation of immunological tolerance in the adult mouse*. Science 141 : 1.193, 1963.
63. MONACO, A. P., WOOD, M. L. y RUSSELL, P. S.: *Adult thymectomy: Effect on recovery from immunological depression in mice*. Science 149 : 432, 1965.
64. TAYLOR, R. B.: *Decay of immunological Responsiveness after Thymectomy in adult life*. Nature, (London). 208 : 1.334, 1965.
65. METCALF, D.: *Delayed effect of thymectomy in adult life on immunological competence*. Nature, (London). 208 : 1.336, 1965.
66. MILLER, J. F. A. P.: *The thymus in relation to the development of immunological capacity*. En: Ciba Foundation Symposium: *Thymus: Experimental and clinical studies*. Little, Brown and Company. Boston, 1966 (pág. 153).
67. LEVY, R. H., TRAININ, N. y LAW, L. W.: *Evidence for function of thymic tissue in diffusion chambers implanted in neonatally thymectomized mice: Preliminary report*. J. Nat. Cancer Inst. 31 : 199, 1963.
68. OSOBA, D. y MILLER, J. F. A. P.: *Evidence for a Humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty*. Nature 199, 653, 1963.
69. OSOBA, D. y MILLER, J. F. A. P.: *The lymphoid tissues and immune responses of neonatally thymectomized mice bearing thymus tissue in millipore diffusion chambers*. J. Exp. Med. 119 : 177, 1964.
70. METCALF, D.: *The thymic lymphocytosis-stimulating factor*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 73 : 113, 1958.
71. OSOBA, D.: *The effects of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers on neonatally thymectomized mice*. J. Exp. Med. 122 : 633, 1965.
72. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., TALMAGE, D. W. y WADDELL, W. R.: *Splenectomy and thymectomy in human renal transplantation*. Proc. Soc. Exper. Bio. Med. 113 : 929, 1963.
73. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., ROWLANDS, D. T. Jr., KIRKPATRICK, C. H., WILSON, W. E. C., RIFKIND, D. y WADDELL, W. R.: *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 659, 1963.
74. ZOLLINGER, R. M. Jr., LINDEM, M. C. Jr., FILLER, R. M., CORSON, J. M. y WILSON, R. E.: *Effect of thymectomy on skin homograft survival in children*. New Engl. J. Med. 270 : 707, 1964.
75. NAKAMOTO, S., STRAFFON, R. A. y KOLFF, W. J.: *Homotransplantation with cadaver kidneys*. J.A.M.A. 192 : 302, 1965.

76. STARZL, T. E., PORTER, K. A., ANDRÉS, G., GROTH, C. G., PUTNAM, C. W., PENN, I., HALGRIMSON, C. G., STARKIE, S. J. y BRETTSCHEIDER, L.: *Thymectomy and renal homotransplantation*. Clin. Exp. Immun. 6 : 803, 1970.
77. STARZL, T. E., PORTER, K. A., ANDRÉS, G., HALGRIMSON, C. G., HURWITZ, R., GILES, G., TERASAKI, P. I., PENN, I., SCHROTER, G. T., LILLY, J., STARKIE, S. J. y PUTNAM, C. W.: *Long-term survival after renal transplantation in humans: With special reference to histocompatibility matching thymectomy, homograft glomerulonephritis, heterologous ALG and recipient malignancy*. Ann. Surg. 172 : 437, 1970.

3) Drenaje del conducto torácico.

78. REINHARDT, W. D.: *Rate of flow and cell count of rat thoracic duct lymph*. Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 58 : 123, 1945.
79. BOLLMAN, J. L., CAIN, J. C. y GRINDLAY, J. H.: *Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine, or thoracic duct of the rat*. J. Lab. Clin. Med. 33 : 1.349, 1948.
80. GOWANS, J. L.: *The effect of the continuous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanaesthetized rats*. Brit. J. Exp. Path. 38 : 67, 1957.
81. GOWANS, J. L., MCGREGOR, D. D., COWEN, D. M. y FORD, C. E.: *Initiation of immune responses by small lymphocytes*. Nature 196 : 651, 1962.
82. MCGREGOR, D. D. y GOWANS, J. L.: *Antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct*. J. Exp. Med. 117 : 303, 1963.
83. MAYER, D. J. y DUMONT, A. E.: *Prolonged survival of skin homografts following diversion of thoracic duct lymph*. Surg. Forum 14 : 194, 1963.
84. SAMUELSON, J. S., FISHER, B. y FISHER, E. R.: *Prolonged survival of skin homografts in dogs with thoracic duct fistula*. Surg. Forum 14 : 192, 1963.
85. SINGH, L. M., VEGA, R. E., MAKIN, G. S. y HOWARD, J. M.: *External thoracic duct fistula and canine renal homograft*. J.A.M.A. 191 : 1.009, 1965.
86. DUMONT, A. E., MAYER, D. J. y MULHOLLAND, J. H.: *The suppression of immunologic activity by diversion of thoracic duct lymph*. Ann. Surg. 160 : 373, 1964.
87. TUNNER, W. S., CARBONE, P. P., BLAYLOCK, W. K. e IRVING, G. L.: III: *Effect of thoracic duct lymph drainage on the immune response in man*. Surg. Gynecol. Obstet. 121 : 334, 1965.
88. FRANKSON, C.: *Letter to the editor*. Lancet. 1 : 1.331, 1964.
89. TILNEY, N. L. y MURRAY, J. E.: *Thoracic duct fistula in human being renal transplantation*. Surg. Forum 17 : 234, 1966.
90. SONADA, T., TAKAHA, M. y KUSONOKI, T.: *Prolonged thoracic duct lymph drainage*. Arch. Surg. 93 : 831, 1966.

C) Los fármacos.

1) Corticoides.

91. ADDISON, T.: *On the constitutional and local effect of disease of the suprarenal capsules*. London. Samuel Highley, 1855.
92. INGLE, D. J.: *Atrophy of the thymus in normal and hypophysectomized rat following the administration of cortin*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 38 : 443, 1938.
93. DOUGHERTY, T. F. y WHITE, A.: *Effect to pituitary adrenotropic hormone*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53 : 132, 1943.
94. DOUGHERTY, T. F., WHITE, A. y CHASE, J. H.: *Relationship of the effects of renal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer*. Proc. Soc. Exp. Med. 56 : 28, 1944.

95. GERMUTH, F. G. y OTTINGER, B.: *Effects of 17-hydroxyl-11-dehydro-corticosterone (compound E) and of ACTH on Arthus reaction and antibody formation in the rabbit.* Proc. Soc. Exp. Med. 78 : 815, 1950.
96. BILLINGHAM, R. E., KRONN, P. L. y MEDAWAR, P. B.: *Effect of cortisone on the survival of the skin homografts in rabbits.* Brit. Med. J. 1 : 1.157, 1951.
97. LARSON, D. L. y TOMLINSON, L. J.: *Quantitative antibody studies in man. I. The effect of adrenal insufficiency and of cortisone on the level of circulating antibodies.* J. Clin. Invest. 30 : 1.451, 1951.
98. ELLISON, E. H., MARTIN, B. C., WILLIAMS, R. D., CLATWORTHY, H. W., HAMWI, G. Y. y ZOLLINGER, R. M.: *The effects of ACTH and cortisone on the survival of homologous skin grafts.* Ann. Surg. 134 : 495, 1951.
99. LONG, J. B. y FAVOUR, C. B.: *The ability of ACTH and cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity.* Bull. Hopkins Hosp. 87 : 186, 1950.
100. FRIEDLAENDER, S. y FRIEDLAENDER, A. A.: *Effect of adrenocorticotrophic hormone ACTH on bronchospasm in guinea pigs and on whealing reactions in humans.* Skin. J. Allerg 21 : 259, 1950.
101. PERSKY, L. y JACOB, S.: *Effect of ACTH and cortisone on homogenous kidney transplant.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77 : 66, 1951.
102. DEMPSTER, W. J.: *The effects of cortisone on the homotransplant kidney.* Arch. Int. Pharmacol. 95 : 253, 1953.
103. HUME, D. M., MERRILL, J. P., MILLER, B. F. y THORN, G. W.: *Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases.* J. Clin. Invest. 34 : 327, 1955.
104. MERRILL, J. P., MURRAY, J. E., HARRISON, J. H., FRIEDMAN, E. A., DEALY, J. B. Jr. y DAMMIN, G. J.: *Successful homotransplantation of the kidney between non-identical twins.* N.E.J.M. 262 : 1.251, 1960.
105. GOOWIN, W. E., KAUFMAN, J. J., MIMS, M. M., TURNER, R. D., GLASSOCK, R., GOLDMAN, R. y MAXWELL, M. M.: *Human renal transplantation: Clinical experience with 6 cases of renal homotransplantation.* J. Urol. 89 : 13, 1963.
106. ZUKOSKI, C. F., CALLAWAY, J. M. y RHEA, W. G. Jr.: *Prolonged acceptance of a canine renal allograft achieved with prednisone.* Transplantation 3 : 380, 1965.

2) Otros agentes químicos.

107. HEKTOEN, L.: *The effect of benzene on the production of antibodies.* J. Infect. Dis. 19 : 69, 1916.
108. HEKTOEN, L.: *The effect of toluene on the production of antibodies.* J. Infect. Dis. 19 : 737, 1916.
109. KRUMBHAAR, E. B. y KRUMBHAAR, H. D.: *The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning: changes produced in the bone marrow of fatal cases.* J. Med. Res. 40 : 497, 1919.
110. HEKTOEN, L. y CORPER, H. J.: *The effect of mustard gas (dichlorethyl sulphid) on antibody formation.* J. Infect. Dis. 28: 279, 1921.
111. SPURR, C. L.: *Influence of nitrogen mustard on the antibody response.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64 : 259, 1947.
112. BAKER, R., GORDON, R., HUFFER, J. y MILLER, G. H. Jr.: *Experimental renal transplantation: I. Effect of nitrogen mustard, cortisone and splenectomy.* Arch. Surg. 65 : 702, 1952.
113. LITTLE, P. A., OLESON, J. J. y ROESCH, P. K.: *The effect of pteroylglutamic acid on some immune responses of chicks.* J. Immun. 65 : 491, 1950.

114. OLESON, J. J.: *Studies on pteroylglutamic acid inhibitors*. Trans. N.Y. Acad. Sci. 12 : 118, 1950.
115. MALMGREN, R. A., BENNISON, B. E. y MCKINLEY, T. W. Jr.: *Reduced antibody titers in mice treated with carcinogenic and cancer chemotherapeutic agents*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79 : 484, 1952.
116. UPHOFF, D. E.: *Alteration of homografting reaction by A-methopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 : 651, 1958.
117. SCHWARTZ, R., STACK, J. y DAMESHEK, W.: *Effect of 6-mercaptopurine on antibody production*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 : 164, 1958.
118. SCHWARTZ, R., EISNER, A. y DAMESHEK, W.: *Effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses*. J. Clin. Invest. 38 : 1.394, 1959.
119. SCHWARTZ, R. y DAMESHEK, W.: *Drug-induced immunological tolerance*. Nature. 183 : 1.682, 1959.
120. MEEKER, W., CONDIE, R., WEINER, D., VARCO, R. L. y GOOD, R. A.: *Prolongation of skin homograft survival in rabbits by 6-MP*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102 : 459, 1959.
121. SCHWARTZ, R., DAMESHEK, W. y DONOVAN, J.: *The effects of 6-mercaptopurine on homograft reaction*. J. Clin. Invest. 39 : 952, 1960.
122. CALNE, R. Y.: *The rejection of renal homografts inhibition in dogs by 6-mercaptopurine*. Lancet. 1 : 417, 1960.
123. ZUKOSKI, C. F., LEE, H. M. y HUME, D. M.: *The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine*. Surg. Forum 11 : 470, 1960.
124. PIERCE, J. C., VARCO, R. L. y GOOD, R. A.: *Prolonged survival of renal homografts in a dog treated with 6-mercaptopurine*. Surgery 50 : 186, 1961.
125. MURRAY, J. E., MERRILL, J. P., DAMMIN, G. J., DEALY, J. B., ALEXANDER, G. W. y HARRISON, J. H.: *Kidney transplantation in modified recipients*. Ann. Surg. 156 : 337, 1962.
126. KUSS, R., LEGRAIN, M., CAMEY, M., DESARMENIEN, J., MATHE, G., NEDEY, R. y VOURCH, C.: *Homotransplantation renale chez l'homme (a propos de 3 cas.)*. Mem. Acad. Chir. 87 : 183, 1961.
127. KUSS, R., LEGRAIN, M., MATHE, G., NEDEY, R. y CAMEY, M.: *Homotransplantation renale chez l'homme hors de tout lieu de perenté. Survie jusqu'au dix-septième mois*. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 10 : 1.048, 1962.
128. HAMBURGER, J., VAYSSE, J., CROSNIER, J., AUVERT, J., LALANNE, C. M. y HOOPER, J. Jr.: *Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since 1959*. Am. J. Med. 32 : 871, 1962.
129. HITCHINGS, G. H. y ELION, G. B.: *Activity of heterocyclic derivatives of 6-mercaptopurine and 6-thioguanine in adenocarcinoma 755*. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 3 : 27, 1959.
130. ELION, G. B., CALLAHANS, S., BIEBER, S., HITCHINGS, H. G. y RUNALES, R. W.: *A summary of investigations with 6 [(1-methyl-4-nitro-5-imidazolyl) thio] purine (B.W. 57-322)*. Cancer Chemother. Rep. 14 : 93, 1961.
131. CALNE, R. Y.: *Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogs*. Transpl. Bull. 28 : 65, 1961.
132. CALNE, R. Y. y MURRAY, J. E.: *Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome, 57-322*. Surg. Forum 12 : 118, 1961.
133. CALNE, R. Y., ALEXANDRE, G. P. J. y MURRAY, J. E.: *A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 99 : 743, 1962.

134. ALEXANDRE, G. P. J. y MURRAY, J. E.: *Further studies of renal homotransplantation in dogs treated by combined Imuran therapy*. Surg. Forum 13 : 64, 1962.
135. NATHAN, H. C., BIEBER, S., ELION, G. B. y HITCHINGS, G. H.: *Detection of agents Which interfere with the immune response*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107 : 796, 1961.
136. CLARKE, D. A., PHILIPS, F. S., STOCK, C. C., ELION, G. B. y HITCHINGS, G. H.: *Abstracts of paper p. 12-M. 125th meeting*. Am. Chem. Soc. Kansas City, 1954.
137. BENNET, L. L., SCHABEL, F. M. y SKIPPER, H. E.: *Studies on the mode of action of Azaserine*. Arch. Biochem. 64 : 423, 1956.
138. MURRAY, J. E., MERRILL, J. P., HARRISON, J. H., WILSON, R. E. y DAMMIN, G. J.: *Prolonged survival of human kidney homographs by immunosuppressive drug therapy*. N. Eng. J. Med. 268 : 1.315, 1963.
139. CALNE, R. Y., LOUGHRIDGE, L. W., MCGILLIVARY, J. B., ZILVA, J. F. y LEVI, A. J.: *Renal transplantation in man: a report of five cases using cadaver donors*. Brit. M. J. 2 : 645, 1963.
140. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y WADDELL, W. R.: *The reversal of rejection in human renal homographs with subsequent development of homograft tolerance*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 385, 1963.
141. HUME, D. M., MAGREE, J. H., KAUFMAN, H. M. Jr., RITTENBURY, M. S., PROUT, G. R. Jr.: *Renal homotransplantation in man in modified recipients*. Ann. Surg. 158 : 608, 1963.
142. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., ROWLANDS, D. T. Jr., KIRKPATRICK, C. H., WILSON, W. E. C., RIFKIND, D. y WADDELL, W. R.: *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg. Gynec. Obstet. 117 : 659, 1963.
143. HARDY, J. D., WEBB, W. R., DALTON, M. L. Jr. y WALKER, G. R.: *Lung homotransplantation in man*. J.A.M.A. 186 : 1.065, 1963.
144. CALNE, R. Y.: *Observations on renal homotransplantation*. Brit. J. Surg. 48 : 384, 1961.
145. STARZL, T. E., PUTNAM, C. W., HALGRIMSON, C. G., SCHROTER, G. T., MARTINEAU, G., LAUNOIS, B., CORMAN, J. L., PENN, I., BOOTH, A. S. Jr., GROTH, C. G. y PORTER, K. A.: *Cyclophosphamide and whole organ transplantations in humans*. Surg. Gynecol. Obstet. 133 : 981, 1971.

3) *Sueros y globulinas antilinfocitarias. Otras globulinas inmunosupresoras.*

146. METCHNIKOFF, E.: *Etudes sur la réesorption des cellules*. Ann. Inst. Pasteur. París. 13 : 737, 1899.
147. BESREDKA, A.: *La leucotoxine et son action*. Ann. Inst. Pasteur. París. 14 : 390, 1900.
148. FUNCK, M.: *Das antileukocytaire serum*. Zbl. Bakt. (Orig.) 27 : 670, 1900.
149. FLEXNER, S.: *The pathology of lymphotoxic and myelotoxic intoxication*. Univ. of Pa. Med. Bull. 15 : 287, 1902.
150. MOORHEAD, T. G.: *The thymus gland*. Practitioner: 733, 1905.
151. RITCHIE, W. T.: *The specificity and potency of adrenolytic and thymolytic sera*. P. Path. Bact. 12 : 140, 1907-8.
152. PAPPENHEIMER, A. M.: *Experimental studies upon lymphocytes. II. The action of immune sera upon lymphocytes and small thymus cells*. J. Exp. Med. 26 : 163, 1917.
153. CHEW, W. B. y LAWRENCE, J. S.: *Antilymphocytic serum*. J. Immun. 33 : 271, 1937.
154. CRUICKSHANK, A. H.: *Anti-lymphocytic serum*. Brit. J. Exp. Path. 22 : 126, 1941.

155. WOODRUFF, M. F. A. y FORMAN, B.: *Effect of antilymphocytic serum on suspension of lymphocytes in vitro*. Nature. (London). 168 : 35, 1951.
156. WOODRUFF, M. F. A., FORMAN, B. y FRASER, K. B.: *The effect of antilymphocytic serum on circulating antibody levels*. J. Immun. 67 : 57, 1951.
157. HUMPHREY, J. H.: *The mechanism of Arthus reactions. II. The role of polymorphonuclear leucocytes and platelets in reversed passive reactions in the guinea pigs*. Brit. S. Exp. Path. 36 : 283, 1955.
158. Inderbitzin, T.: *The relationship of lymphocytes delayed cutaneous allergic reactions and histamine*. Int. Arch. Allerg. 8 : 150, 1956.
159. WILHELM, R. E., FISHER, J. P. y COOKE, R. A.: *Experimental depletion of mononuclear cells for the purpose of investigating reactions of the allergic contact type*. J. Allerg. 29 : 493, 1958.
160. KALISS, N. y KANDUTSCHE, A. A.: *Acceptance of tumor homografts by mice injected with antiserum. I. Activity of serum fractions*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91 : 118, 1956.
161. WOODRUFF, M. F. A.: *The transplantation of tissues and organs*. C. C. Thomas. Springfield, 1960.
162. WAKSMAN, B. H., ARBOUYS, S. y ARNASON, B. G.: *The of specific «lymphocyte antisera» to inhibit hypersensitive reactions of the delayed type*. J. Exp. Med. 114 : 997, 1961.
163. WOODRUFF, M. F. A. y ANDERSON, N. A.: *Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats*. Nature. (London). 200 : 702, 1963.
164. WOODRUFF, M. F. A. y ANDERSON, N. F.: *The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 : 119, 1964.
165. GRAY, J. G., MONACO, A. P. y RUSSELL, P. S.: *Heterologous mouse antilymphocyte serum to prolong skin homografts*. Surg. Forum 15 : 142, 1964.
166. NAGAYA, H. y SIEKER, H. O.: *Allograft survival: effect of antisera to thymus glands and lymphocytes*. Science 150 : 1.181, 1965.
167. LEVEY, R. H. y MEDAWAR, P. B.: *Some experiments on the action of antilymphoid antisera*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 129 : 164, 1966.
168. BALNER, H. y DERSJANT, H.: *Effects of antilymphocyte sera in primates*. En: G. E. W. Wolstenholme y M. O'Connor (Ed.). Ciba Foundation Study Group No. 29: Antilymphocytic serum. Little, Brown and Co. Boston, 1967.
169. MITCHELL, R. M., ROSS SHEIL, A. G., SLAFSKY, S. F. y MURRAY, J. E.: *The effect of heterologous immune serum on canine renal homografts*. Transplantation 4 : 323, 1966.
170. PICHLMAYR, R.: *Wirkung einer heterologen antilymphocytenserums auf die Transplantatabstossung beim hund*. Klin. Wschr. 44 : 594, 1966.
171. ABAZA, H. M., NOLAN, B., WATT, J. G. y WOODRUFF, M. F. A.: *Effect of antilymphocytic serum on the survival of renal homotransplants in dogs*. Transplantation 4 : 618, 1966.
172. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., MCCARDLE, R. J. e IWASAKI, Y.: *Avenues of future research in homotransplantation of the liver: with particular reference to hepatic supportive procedures antilymphocyte serum and tissue typing*. Amer. J. Surg. 112 : 391, 1966.
173. HUNTLEY, R. T., TAYLOR, P. D., IWASAKI, Y., MARCHIORO, T. L., JEEJEBHOY, H. y STARZL, T. E.: *The use of antilymphocyte serum to potentiate canine homograft survival*. Surg. Forum 17 : 230, 1966.
174. IWASAKI, Y., PORTER, K. A., AMEND, J., MARCHIORO, T. L., ZUHLKE, V. y STARZL,

- T. E.: *The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphoid plasma or serum and its protein fractions*. Surg. Gynecol. Obstet. 124 : 1, 1967.
175. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., IWASAKI, Y. y SERILLI, J.: *The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 124 : 301, 1967.
 176. STARZL, T. E., PORTER, K. A., IWASAKI, Y., MARCHIORO, T. L. y KASHIWAGI, N.: *The use of antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation*. En Wolstenholme G. E. W. y O'Connor M. (Eds.): *Antilymphocytic serum*. Little, Brown and Co. Boston, 1967.
 177. STARZL, T. E., GROTH, C. G., TERASAKI, P. I., PUTNAM, C. W., BRETTSCHEIDER, L. y MARCHIORO, T. L.: *Heterologous antilymphocyte globulin histocompatibility matching and human renal transplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 126 : 1.023, 1968.
 178. MIKAELOFF, Ph., PICHLMAYR, R., RASSAT, J. P., MESSMER, K., BOMEL, J., TIDOW, G., ETIENNE-MARTIN, M., MALLURET, J., BELLEVILLE, P., JOUVENCEAU, A., FALCONNET, J., DESCOTES, J. y BRENDÉL, W.: *Homotransplantation orthotopique du foie chez le chien: traitement immuno-depresseur par serum antilymphocyte*. La Presse Med. 75 : 1.967, 1967.
 179. STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., MOON, J. B., FULGITINI, V. A., COTTON, E. K. y PORTER, K. A.: *Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver*. Surgery 63 : 549, 1968.
 180. STARZL, T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto, 1969.
 181. LEVEY, R. H. y MEDAWAR, P. B.: *Some experiments on the action of antilymphoid antisera*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 129 : 164, 1966.
 182. TAUB, R.: *Lymphocyte kinetics and lymphoid tissue morphology after treatment with antilymphocyte serum*. Antibiot. et Chemother. Basel. 15 : 1, 1968.
 183. WOODRUFF, M. F. A., ANDERSON, N. F. y ABABA, H. M.: *Experiments with antilymphocytic serum*. En: J. M. Yoffey (Ed.). *The lymphocyte in immunology and haemopoiesis*. Edward Arnold. London, 1966.
 184. LEVEY, R. H. y MEDAWAR, P. B.: *Nature and mode of action of antilymphocytic antiserum*. Proc. Nat. Acad. Sci. Washington. 56 : 1.130, 1966.
 185. MONACO, A. P., WOOD, M. L., GRAY, G. J. y RUSSELL, P. S.: *Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice ii. Effect on the immune response*. J. Immun. 96 : 229, 1966.
 186. SMITH, G. V., KOLFF, J., KASHIWAGI, N., PUTNAM, C. W. y STARZL, T. E.: *Modification of established rejection of canine kidney and liver homografts with antilymphocyte gamma G globulin*. Surgery 66 : 546, 1969.
 187. KAMRIN, B. B.: *The use of globulins as a means of inducing acquired tolerance to parabiotic union*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 73 : 848, 1958.
 188. KAMRIN, B. B.: *Successful skin homografts in mature nonlittermate rats treated with fractions containing alpha-globulins*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100 : 58, 1959.
 189. MOWBRAY, J. F.: *Ability of large doses of an α_2 plasma protein fraction to inhibit antibody production*. Immunology 6 : 217, 1963.
 190. MOWBRAY, J. F.: *Effect of large doses of an α_2 glycoprotein fraction on the survival of rat skin homografts*. Transplantation 1 : 15, 1963.
 191. MOWBRAY, J. F. y SCHOLAND, J.: *Inhibition of antibody production by ribonucleases*. Immunology 11 : 421, 1966.
 192. MOWBRAY, J. F.: *Immunosuppressive action of ribonucleases*. En: *Tissue and organ transplantation*. Edit. K. A. Porter British Medical Association. London, 1967.

193. MANNICK, J. A. y SCHMID, K.: *Prolongation of allograft survival by an alpha globulin isolated from normal blood*. Transplantation 5 : 1.231, 1967.
194. PALLAR, D. M., JAMES, K. y NAYSMITH, S. D.: *Effect of an α -globulin preparation and of polyribonuclease complexes on humoral antibody formation*. Clin. Exp. Immun. 3 : 457, 1968.
195. MILTON, J. D. y MOWBRAY, J. F.: *In vivo immunosuppression and in vitro anti-proliferative activity of polyribonuclease*. Transpl. Proc. 1 : 511, 1969.
196. COOPERBAND, J. R., DAVIS, R. C., SCHMID, K. y MANNICK, J. A.: *Competitive blockade of lymphocyte stimulation by a serum immunoregulatory alpha globulin (IRA)*. Transpl. Proc. 1 : 516, 1969.

LIBRO SEGUNDO

HISTORIA DE LOS TRANSPLANTES HEPATICOS

CAPITULO I

PRIMEROS TRANSPLANTES HEPATICOS EXPERIMENTALES

En abril de 1955 se publicó el primer artículo de la historia relatando la realización de transplantes hepáticos. Su autor, C. S. WELCH, en una breve nota en el «Transplantation Bulletin» comenzaba así: «Alentados por el trabajo en transplantes de riñón en el perro y en el hombre, hemos intentado desarrollar una técnica para el transplante de hígado. Durante los últimos quince meses hemos transplantado hígados completos con cierto éxito. Nuestros últimos avances técnicos nos permiten afirmar que en perros es posible transplantar el hígado en su totalidad, y que el transplante funciona.»¹

Vimos en la primera parte de este trabajo que ya a principios de siglo CARREL había hecho transplantes de muchos órganos, incluidos corazón y pulmones. La razón por la que no se realizasen antes transplantes hepáticos experimentales probablemente fue la complejidad anatómica de su vascularización y vía excretora, y su difícil topografía; pero, como iremos viendo, cuando se atacó el problema, las dificultades técnicas que podían parecer insuperables, fueron resueltas en relativamente poco tiempo.

GOODRICH y col., en 1956,² describieron la técnica y los resultados finales de los experimentos previamente relatados por WELCH. La operación consistía en transplantar heterotópicamente un hígado completo a la parte baja del abdomen de un perro cuyo propio hígado permanecía intacto. Las conexiones venosas del transplante las realizaban con

tubos prostéticos: el segmento suprahepático de la cava inferior vaciaba en la cava lumbar del receptor previamente seccionada, y el segmento inferior de ésta, conectado a la porta constituía el aflujo venoso del transplante. Un segmento de aorta en continuación con el tronco celíaco y la arteria hepática del transplante realizaba el aflujo arterial. Para abreviar el tiempo de isquemia, una vez conectado el eferente venoso, establecían una conexión arterial temporal muy ingeniosa que revascularizaba el transplante mientras realizaban las anastomosis definitivas. (Fig. 1). La bilis se drenaba hacia el exterior mediante una colecistostomía. Realizaron 49 transplantes de este tipo y de ellos 21 funcionaron durante cinco o siete días, excretando bilis por la colecistostomía. En algunos de los perros supervivientes, GOODRICH y col. intentaron extirpar el propio hígado del animal, pero ninguno de ellos sobrevivió. Durante sus experimentos, los autores confirmaron la gran

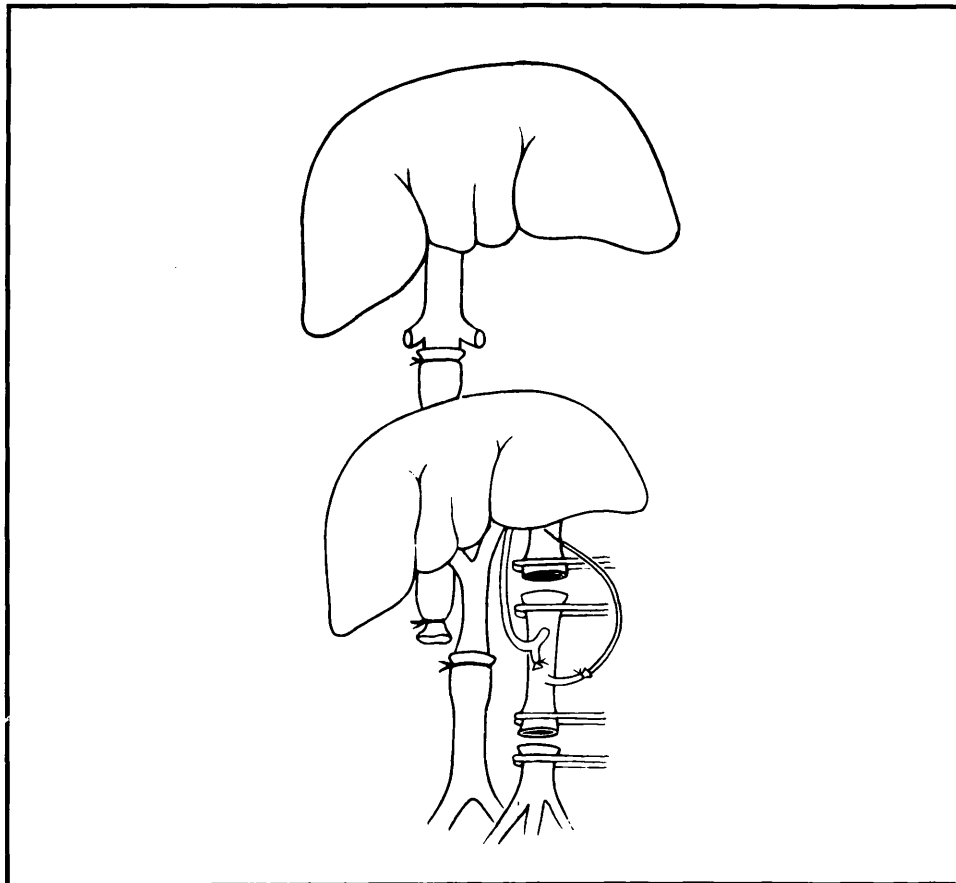


Fig. 1

sensibilidad del hígado a la anoxia, pues en ninguno de los perros en que el tiempo de isquemia superó los 33 minutos, el trasplante funcionó.

Pocos meses más tarde CANNON, también en un breve artículo en el «Transplantation Bulletin»,³ se daba por enterado de los primeros trasplantes que acabamos de comentar y apuntaba el interés que podría tener la substitución completa del hígado por un trasplante, ya que quizás se producirían cambios de especificidad tisular que podrían alterar favorablemente las reacciones de rechazo. Mencionaba que estaba trabajando en los problemas técnicos y que había practicado excisión del hígado con autotrasplante inmediato, utilizando hipotermia, pero que hasta entonces no había tenido supervivientes.

MOORE y col. fueron los primeros en practicar con éxito en el laboratorio experimental hepatectomía total y substitución del hígado con un trasplante homólogo.⁴ En 1959 publicaron los datos iniciales de los primeros supervivientes: cuatro perros que vivieron de 30 a 48 horas y dos perros que vivieron 5 y 6 días, todos ellos con signos de función del trasplante. MOORE y col. introdujeron una solución técnica que les permitía transvasar la sangre portal y cava inferior hacia el sistema cava superior mediante derivaciones temporales externas, conservando así el equilibrio circulatorio del animal receptor durante el período anhepático. Utilizaron además hipotermia regional del trasplante irrigando con solución salina fría la cavidad peritoneal antes de comenzar el período de isquemia, tolerando de esta manera el trasplante un tiempo de anoxia superior a una hora que era el necesario para reconstruir anatómicamente sus conexiones vasculares: anastomosis de los segmentos supra e infrahepáticos de la cava inferior, anastomosis de la porta, y anastomosis de la arteria hepática. El drenaje biliar lo establecían por colecistostomía o por colecistoenterostomía.

En el Congreso de la American Surgical Association de 1960, MOORE y col. presentaron más detalladamente sus experimentos de trasplantes hepáticos ortotópicos.⁵ En aquel momento tenían ya ocho perros que habían sobrevivido entre 4 y 12 días en los que habían practicado estudios bioquímicos e histológicos. Uno de los participantes en la discusión que siguió a la presentación de MOORE y col. fue STARZL, quien en ese momento dio a conocer su ya entonces gran experiencia en el tema. STARZL dio cuenta de que llevaba 18 meses trabajando en el problema de los trasplantes hepáticos. Durante ese tiempo había realizado unos

80 trasplantes experimentales ortotópicos de hígado y había tenido varios supervivientes, el más largo de 20 días. Junto a los comentarios, STARZL presentó brevemente las variantes técnicas que había utilizado.

A partir de entonces STARZL fue el que marcó el paso de los avances que se consiguieron en transplantación hepática. En 1960 publicó un estudio muy completo de los problemas técnicos en perros.⁶ Utilizaba la hipotermia con perfusión directa del trasplante a través de la porta, conservaba el equilibrio circulatorio mediante una derivación externa de la vena ilíaca a la yugular, y descomprimía el sistema porta a través de una anastomosis porto-cava. En el mismo artículo STARZL discutía el problema del bloqueo de salida a nivel de las venas hepáticas, contingencia frecuente en el perro, analizando sus posibles causas y soluciones.

En 1961 STARZL y col.⁷ revisaron la evolución de 18 perros con trasplante ortotópico de hígado que habían sobrevivido más de cuatro días, describiendo los signos clínicos de la reacción de rechazo, y haciendo responsable a ésta de la deterioración gradual de la función del trasplante a partir del cuarto o quinto día. Histológicamente todos los animales presentaban señales de la reacción de rechazo que variaban desde moderada infiltración de mononucleares a destrucción casi completa del parénquima del trasplante. Se había pensado hasta entonces que quizás el hígado por su gran riqueza en tejido reticuloendotelial podría desencadenar reacciones del tipo injerto contra huésped. STARZL y col. no encontraron evidencia de tal reacción e interpretaron la proliferación que observaron diseminada en los órganos linfáticos como una respuesta general del organismo contra la gran masa de antígenos que aportaba el trasplante.

En 1962, STARZL junto con KUKRAL y col.^{8 9} publicaron los estudios bioquímicos de sus perros señalando que el trasplante era capaz de sintetizar proteínas; y el mismo año, los primeros intentos de modificar la respuesta de rechazo frente a un trasplante hepático mediante la irradiación, intentos que no tuvieron éxito.¹⁰

Hasta 1963 la única publicación que apareció sobre el tema, aparte de las referentes al trabajo de STARZL, fue una de MC BRIDE y col. estudiando en los perros del programa de MOORE la correlación entre función e histología de los trasplantes.¹¹ Sus estudios confirmaron los de STARZL.

CAPITULO I

REFERENCIAS.—Primeros trasplantes hepáticos experimentales

1. WELCH, C. S.: *A note on transplantation of the whole liver in dogs*. Transp. Bull. 2 : 54, 1955.
2. GOODRICH, E. O., WELCH, H. F., NELSON, J. A., BEEKER, T. S. y WELCH, C. S.: *Homotransplantation of the canine liver*. Surg. 39 : 244, 1956.
3. CANNON, J. A.: *Liver transplantation*. Transpl. Bull. 3 : 7, 1956.
4. MOORE, F. D., SMITH, L. L., BURNAP, T. K., DALLENBACH, F. D., DAMMIN, G. J., GRUBER, U. F., SHOEMAKER, W. C., STEENBURG, R. W., BALL, M. R. y BELKO, J. S.: *One stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs*. Transpl. Bull. 6 : 103, 1959.
5. MOORE, F. D., WHEELER, H. B., DEMISSIANOS, H. V., SMITH, L. L., BALANKURA, O., ABEL, K., GREENBERG, J. B. y DAMMIN, G. S.: *Experimental whole-organ transplantation of the liver and the spleen*. Ann. Surg. 152 : 374, 1960.
6. STARZL, T. E., KAUPP, H. A., BROCK, D. R., LAZARUS, R. E. y JOHNSON, R. V.: *Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow*. S. G. O. 111 : 733, 1960.
7. STARZL, T. E., KAUPP, H. A., BROCK, D. R. y LINMAN, J. W.: *Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver*. Surg. Gyn. Obst. 112 : 135, 1961.
8. KUKRAL, J. C., LITTLEJOHN, M. H., WILLIAMSON, R. K., BUTZ, G. W. Jr., PANCNER, R. J. y STARZL, T. E.: *Biochemical studies of the homotransplanted canine liver*. Gastroenterology. 42 : 472, 1962.
9. KUKRAL, J. C., LITTLEJOHN, M. H., WILLIAMSON, R. K., PANCNER, R. J., BUTZ, G. W. Jr. y STARZL, T. E.: *Hepatic function after canine liver transplantation*. Arch. Surg. 85 : 157, 1962.
10. STARZL, T. E., BUTZ, G. W., BRUCK, D. R., LINMAN, J. T. y MOSS, W. T.: *Canine liver homotransplants: the effect of host and graft irradiation*. Arch. Surg. 85 : 460, 1962.
11. MCBRIDE, R. A., WHEELER, H. B., SMITH, L. L., MOORE, F. A. y DAMMIN, G. J.: *Homotransplantation of the canine liver as an orthotopic vascularized graft. Histological and functional correlations during residence in the new host*. Am. J. Path. 41 : 501, 1962.

CAPITULO II

PRIMEROS TRANSPLANTES HEPATICOS EN HUMANOS

Al llegar el año 1963, STARZL se consideró preparado para llevar a cabo transplantes hepáticos en humanos. Tenía un gran dominio de la técnica por su trabajo en el laboratorio experimental y había comenzado a usar con éxito la inmunosupresión farmacológica en una serie de transplantes renales humanos que llevaba realizados hasta la fecha,¹ y en transplantes hepáticos en perros. Era natural, pues, que fuese STARZL quien practicara el primer trasplante hepático humano de la historia. Tal acontecimiento tuvo lugar en Denver el día 1 de marzo de 1963. El receptor fue un niño de tres años con atresia de vías biliares, y el donante otro niño de la misma edad que había muerto por parada cardíaca durante una craneotomía. La técnica utilizada fue muy similar a la de transplantes ortotópicos descrita en perros, excepto que el sistema porta en humanos tolera el clampaje y no necesitó, por tanto, derivación temporal. Debido principalmente a diversos problemas en la obtención del trasplante, el período de isquemia fue excesivamente largo, 420 minutos. En el momento de la revascularización se produjo hemorragia difusa, objetivándose trastornos en la coagulación que pudieron corregirse solo parcialmente. Finalmente no se pudo controlar la hemorragia y el paciente falleció en la mesa de operaciones cuatro horas después de la revascularización del trasplante.

El 5 de mayo de 1963 STARZL efectuó el segundo trasplante hepático humano, que sería el primer superviviente: William Grigsby, un marinero de 48 años con cirrosis y hepatoma que afectaba a todos los ló-

bulos de su hígado; el donante fue un enfermo de 55 años que falleció como consecuencia de un tumor cerebral. La técnica utilizada, básicamente la misma, y el período de isquemia 152 minutos. El paciente sobrevivió 22 días y falleció de embolismo pulmonar y sepsis.

Después de llevar a cabo el tercer trasplante en un paciente de 68 años con colangiocarcinoma, que sobrevivió durante siete días y falleció por embolismo y edema pulmonar, y sepsis, STARZL y col. publicaron la experiencia adquirida con estos tres primeros casos.² Quedaba demostrado que la operación era practicable en humanos y que el hígado transplantado funcionaba con capacidad suficiente para mantener la vida de los pacientes. El problema más importante que se había presentado era el de los trastornos de la coagulación que había desencadenado la hemorragia en el primer paciente y los embolismos pulmonares en los otros dos. STARZL y col. relacionaron estas complicaciones con un primer período de gran actividad fibrinolítica que observaron se desencadenaba en el momento de la extirpación hepática, seguido posteriormente por una tendencia a la hipercoagulación. En los pacientes segundo y tercero previnieron la fibrinólisis con la administración de ácido epsilon-amino-caproico, fibrinógeno y sangre fresca; en el tercero trataron de prevenir el embolismo pulmonar con una cavoplicación que no resultó efectiva. En su artículo, STARZL y col. insistían en la importancia de obtener un órgano en buenas condiciones, para lo cual preconizaban instaurar hipotermia lo más precozmente posible y reducir al máximo el período de isquemia. Para lograr estos objetivos habían: a) usado en el donante perfusión hipotérmica con máquina de circulación extracorpórea inmediatamente después de la certificación de muerte; b) laparotomizado previamente el receptor, practicándole disección completa del propio hígado que quedaba mantenido únicamente por sus conexiones vasculares y biliar, listo para ser extirpado. En lo que al problema del rechazo se refiere, la primera impresión era optimista, puesto que en los dos primeros supervivientes la función se había mantenido y en las autopsias los trasplantes estaban bien conservados. Los autores lo consideraban como un argumento en favor de la efectividad del tratamiento inmunosupresor con azatioprina, prednisona y actinomicina C.

Durante el año 1963 STARZL y col. efectuaron dos nuevos trasplantes en humanos, casos 4 y 5 de su serie, en pacientes con cirrosis y hepatomas. El caso 4 sobrevivió seis días y falleció de embolismo pul-

monar, lo que les hizo reconsiderar los problemas de la coagulación y utilizar en el caso 5 heparinización (2 mg./kg) durante la fase anhepática. Sin embargo, con el uso de la heparina volvieron a tener problemas hemorrágicos en el momento de la revascularización y concluyeron que quizás lo mejor sería no producir interferencias yatrogénicas en el mecanismo de la coagulación. El paciente 5, primera mujer que recibió un trasplante hepático, sobrevivió 23 días y falleció por peritonitis biliar secundaria a necrosis del colódoco del trasplante. Este contratiempo los hizo reflexionar sobre el método de reconstrucción de la vía biliar que hasta entonces habían efectuado por anastomosis termino-terminal del colódoco del trasplante y el colódoco del receptor protegida por un tubo de Kehr. Pensaron que la precaria vascularización del muñón colodócico del trasplante podía haber sido la causa del contratiempo a este nivel y decidieron utilizar la colecisto-duodenostomía como método de drenaje biliar en los trasplantes futuros.^{4 5}

El grupo de MOORE llevó a cabo en Boston su primer trasplante en humanos el 16 de septiembre de 1963. Aunque sólo dieron cuenta de él muy escuetamente,⁶ se sabe que se trataba de un paciente de 58 años con metástasis hepáticas difusas de un carcinoma de colon, que recibió un trasplante ortotópico con una técnica similar a las descritas y que sobrevivió once días, falleciendo con sepsis e insuficiencia hepática.

DEMIRLEAU y col. en enero de 1964, efectuaron en París el primer trasplante hepático europeo. El paciente, un hombre de 75 años tenía un carcinoma de colon con metástasis hepáticas diseminadas y la operación se decidió por darse la circunstancia de poder disponer de un hígado en buen estado cuando se realizaba la exploración quirúrgica. DEMIRLEAU y su grupo llevaron a cabo la extirpación del hígado metastático seguida de trasplante ortotópico utilizando una técnica similar a la de STARZL, excepto en que la derivación temporal de la sangre cava inferior la realizaron directamente a la aurícula derecha. El paciente se recuperó al final de la intervención pero falleció de hemorragia tres horas más tarde.⁷ Esta operación despertó en los medios quirúrgicos parisinos viva controversia en cuanto a la oportunidad y valor científico del intento.^{8 9 10}

Los trasplantes, cuya historia acabamos de relatar, constituyen una primera serie de intentos realizados en poco más de nueve meses.

Aunque las máximas supervivencias solo sobrepasaban escasamente las tres semanas, quedaba demostrado que la intervención era técnicamente factible y que un ser humano podía sobrevivir teniendo como única fuente de función hepática la de un hígado transplantado. La proeza técnica era muy considerable y el camino abierto, aunque erizado de dificultades, estaba también lleno de posibilidades. En los próximos capítulos iremos viendo los progresos que en el laboratorio y en la clínica fueron consiguiéndose.

CAPITULO II

REFERENCIAS.—Primeros transplantes hepáticos en humanos

1. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., WADELL, W. R.: *The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 385, 1963.
2. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., ROWLANDS, D. T. Jr., KIRKPATRICK, C. H., WILSON, W. E. C., RIFKIND, D. y WADELL, W. R.: *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 659, 1963.
3. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., HUNTLEY, R. T., RIFKIND, D., ROWLANDS, D. T. Jr., DICKINSON, T. C. y WADELL, W. R.: *Experimental and clinical homotransplantation of the liver*. Ann. N.Y. Acad. 120 : 739, 1964.
4. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y PORTER, K. A.: *Progress in homotransplantation of the liver*. En Welch (ed.): *Advances in Surgery* (2). Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1966 (pág. 295-370).
5. STARZL, T. E.: *Experience in Hepatic Transplantation*. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto. 1969.
6. MOORE, F. D., BIRTCH, A. G., DAGHER, F., VEITH, F., KRISHER, J. A., ORDER, S. E., SHUCART, W. A., DAMMIN, G. J. y COUCH, N. P.: *Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation*. Ann. N.Y. Acad. Sc. 120 : 729, 1964.
7. DEMIRLEAU, NOUREDDINE, VIGNES, PRAWERMAN, LARRAUD, LOUVIER: *Tentative d'homogreffe hepatique*. Mem. Acad. Chir. 90 : 177, 1964.
8. MICHON, L.: *A propos de la communication de M Demirleau intitulée: Tentative d'homogreffe hepatique*. Mem. Acad. Chir. 90 : 181, 1964.
9. HUGUIER, J.: *A propos de l'intervention de M. Louis Michon sur la communication de M. Demirleau intitulée: Tentative d'homogreffe hepatique*. Mem. Acad. Chir. 90 : 206, 1964.
10. KUSS, R.: *A propos de la communication de M. Demirleau intitulée: Tentative d'homogreffe hepatique*. Mem. Acad. Chir. 90 : 207, 1964.

CAPITULO III

LOS TRANSPLANTES HETEROTOPICOS

Desde los ya citados experimentos de WELCH y GOODRICH^{1 2} en 1955 demostrando la función de los trasplantes hepáticos heterotópicos, se sabía que existía la posibilidad de proporcionar función hepática suplementaria mediante un trasplante de este tipo.

SICULAR y col. en 1963³ publicaron los resultados de sus estudios experimentales con un modelo de trasplante hepático heterotópico, modificación del de WELCH, pero con una vascularización fisiológicamente similar. (Fig. 2). No usaron procedimiento alguno de inmunosupresión y comprobaron que el trasplante se rechazaba aunque no hubiese insuficiencia hepática o ictericia. También observaron que en el hígado propio del animal no se producían lesiones que pudieran achacarse a una reacción injerto contra huésped.

MEHREZ y col., en 1963, idearon un nuevo modelo experimental de trasplante heterotópico en el que la vena porta del hígado transplantado, a diferencia de modelos anteriores, se conectaba al sistema porta del receptor. (Fig. 3). Estos autores tampoco emplearon inmunosupresión y se limitaron a llevar a cabo estudios bioquímicos de la bilis que el trasplante excretaba durante la primera semana y a practicar biopsias seriadas que demostraron se producía una destrucción completa del parénquima del hígado transplantado entre el quinto y el noveno día.⁴

HAGIHARA y ABSOLON, en 1964, diseñaron otro modelo de trasplante heterotópico con anastomosis porto-porta (fig. 4), utilizaron inmu-

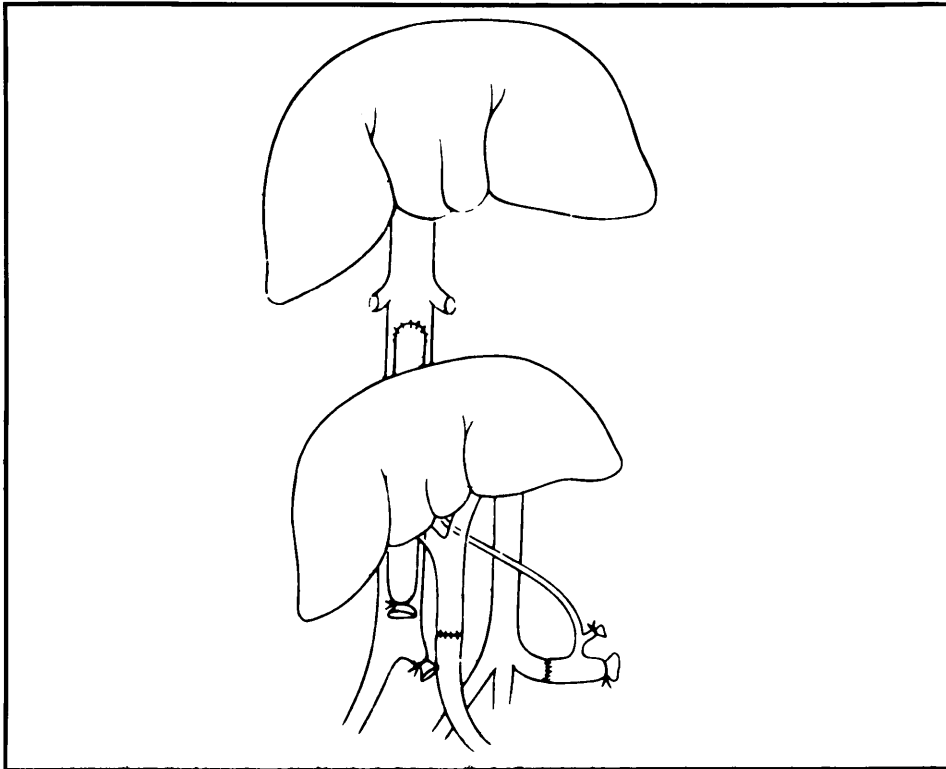


Fig. 2

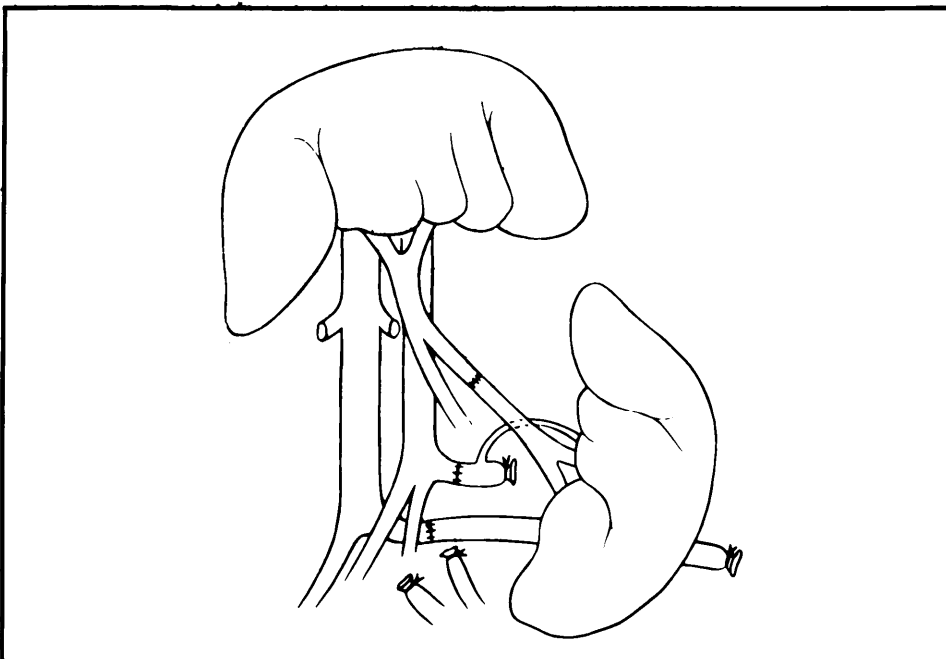


Fig. 3

nosupresión con azatioprina y prednisona y evidenciaron bioquímica y colangiográficamente función del trasplante hasta la tercera semana, en la que también histológicamente el trasplante era viable.⁵

Parecía, pues, que un trasplante heterotópico podía ser en patología humana la solución para procesos en los que hubiese un grave problema de insuficiencia hepática que no tuviese carácter neoplásico y no necesitase la extirpación del propio hígado. ABSOLON hizo el primer intento por este camino el 3 de noviembre de 1964. El receptor fue un niño de tres meses con atresia biliar intrahepática; el hígado transplantado se obtuvo del cadáver de una niña de dos años que murió durante una operación cardíaca con circulación extracorpórea. Gracias a esta circunstancia el hígado se mantuvo perfundido por la máquina hasta que el receptor estuvo preparado, pudiendo así reducirse al máximo el tiempo de isquemia que fue solo de 37 minutos. La técnica planeada era utilizar

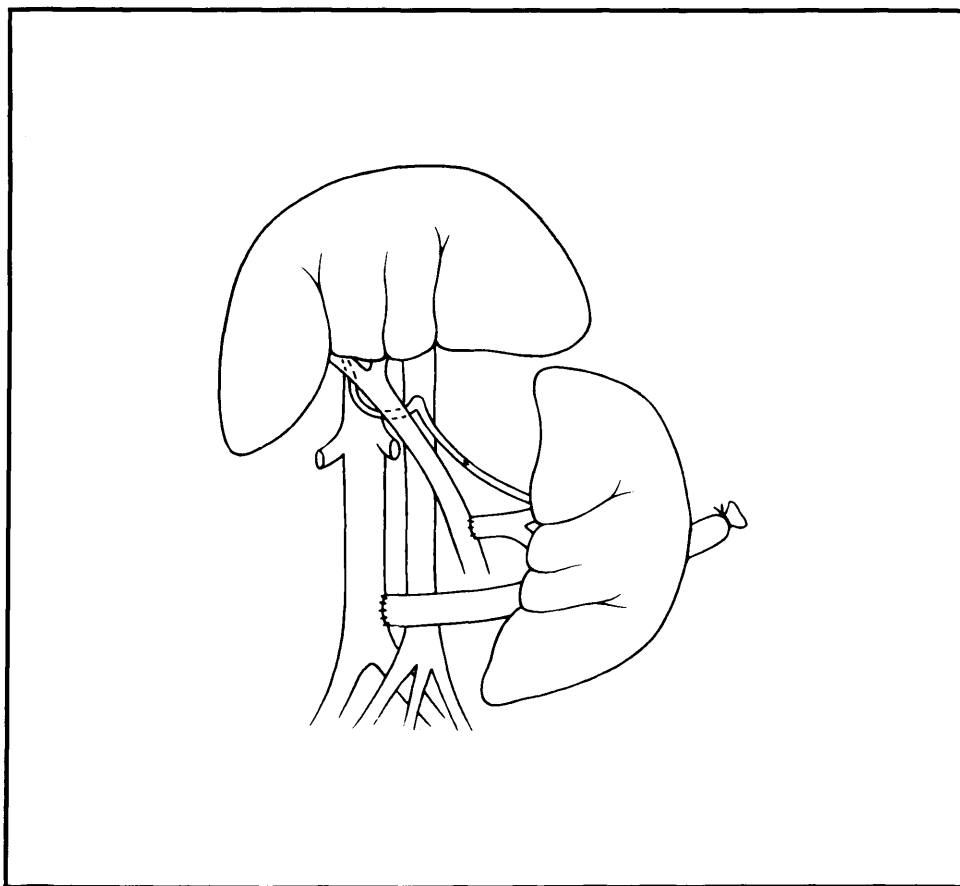


Fig. 4

los vasos esplénicos, después de esplenectomía, como vía de aporte sanguíneo al trasplante, pero surgieron problemas de espacio y posición de éste, que obligaron a una nefrectomía izquierda, y que finalmente impidieron proporcionar un aporte venoso al nuevo hígado cuya porta se anastomosó a la cava para constituir una eventual vía de descompresión de la viscera. Así, pues, el trasplante recibía sólo sangre arterial. Su drenaje biliar se realizó mediante una colecisto-yeyunostomía. La función del nuevo hígado se evidenció en la gran mejoría de las cifras de bilirrubinemia en el postoperatorio inmediato, pero el niño falleció por problemas sépticos a los trece días de la intervención.⁶

Había pasado ^{dos} más de un mes desde el primer trasplante que acabamos de relatar, cuando HUME realizó, el 5 de diciembre de 1964, el segundo. Se trataba de una joven de 17 años con un hepatoma maligno y la idea inicial era efectuar un trasplante heterotópico en un primer tiempo, y, si el trasplante funcionaba, llevar a cabo la extirpación total del hígado enfermo en un segundo tiempo. Hubo también problemas de espacio, y aunque se pudieron anastomosar la arteria hepática y la vena porta a sus homólogas esplénicas, al final de la intervención se necesitó extirpar ya el hígado de la paciente para poder cerrar la herida laparotómica. En el postoperatorio inmediato se presentaron problemas de hipoglucemia e insuficiencia respiratoria falleciendo la enferma dos días después de la intervención.⁷

Pocos meses más tarde, HERMANN llevó a cabo un trasplante similar a los relatados, el tercero heterotópico de la historia, en una niña con atresia biliar. El tiempo de isquemia fue muy largo y la niña falleció al día siguiente de la intervención con un cuadro de acidosis irreversible.⁸

Mientras tanto STARZL y col. habían comenzado a interesarse también por los trasplantes heterotópicos. A este respecto empezaron sus estudios experimentales utilizando un modelo análogo al de WELCH y GOODRICH, y muy pronto hicieron una observación de enorme interés: el hígado así transplantado sufría, a partir de la segunda semana, una atrofia que no afectaba a la vesícula ni a los canales biliares. Sobre cuál podría ser la causa de esta atrofia que afectaba a los trasplantes auxiliares heterotópicos y que no había sido observada en los ortotópicos, STARZL y col. comentaron que podría tratarse de algún fenómeno de

competición funcional con ventaja para el hígado propio del animal receptor.^{9 10}

El grupo de STARZL encabezado por MARCHIORO inició entonces una serie de experimentos encaminados a aclarar el asunto. Estos autores diseñaron tres nuevos tipos de trasplantes heterotópicos auxiliares que se diferenciaban en el método de revascularización portal. (Figura 5). En el tipo 1. se priva de sangre portal al propio hígado y con esta corriente se vasculariza la vena porta del trasplante. En el tipo 2. el flujo portal se reparte entre los dos hígados. En el tipo 3. toda la sangre portal pasa por el trasplante y a continuación por el propio hígado. MARCHIORO y su equipo de Denver comprobaron en los perros de los grupos 1. y 2. que tuvieron supervivencia prolongada, que no se producía atrofia del trasplante, y que en los del grupo 1. se producía en cambio

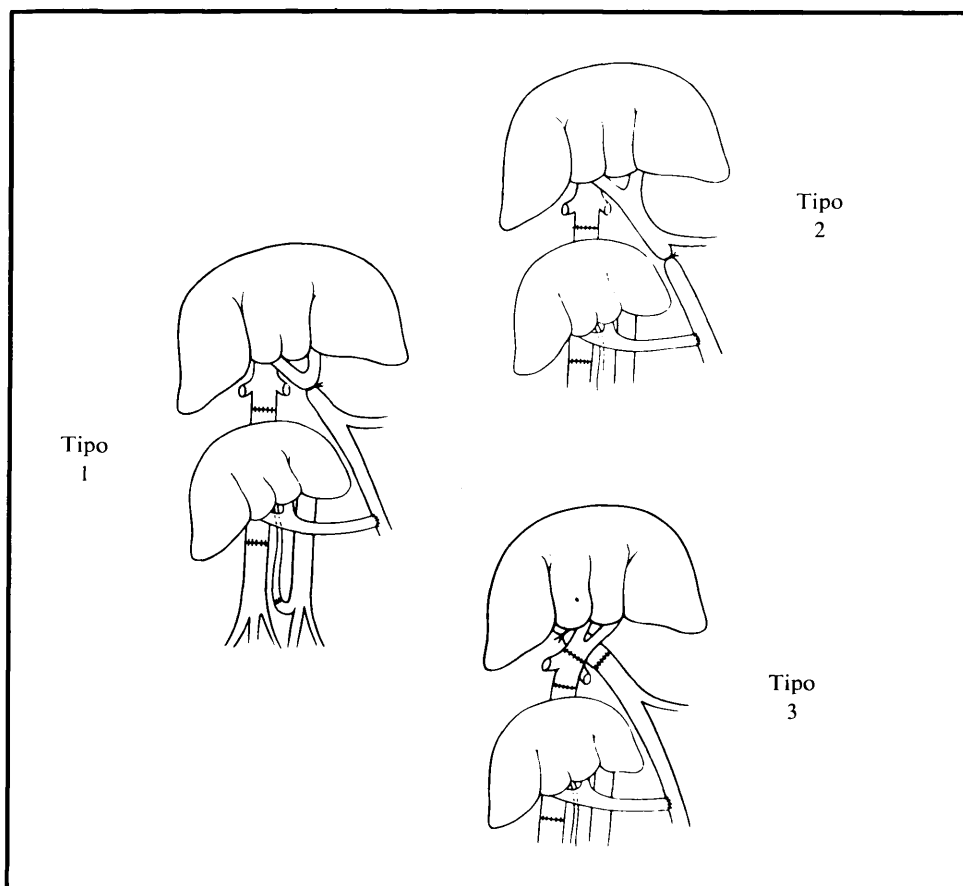


Fig. 5

atrofia del hígado propio, el cual extirparon en tres casos después de pasados dos meses desde la fecha del transplante logrando mantener vivos durante muchos días a los animales. Con transplantes del tipo 3. no tuvieron supervivientes suficientes para poder sacar conclusión alguna.¹¹

Casi simultáneamente THOMFORD y col. en la Clínica Mayo —extirpando el hígado propio del animal en un modelo análogo al de WELCH y GOODRICH siete días después de efectuado el transplante— demostraron que si no había competencia funcional entre los dos hígados, el transplantado no se atrofiaba aunque su porta estuviese revascularizada con sangre sistémica.¹²

Poco más tarde TRETBAR y col. estudiaron el efecto de asociar una anastomosis porto-cava a un modelo similar al de WELCH y GOODRICH observando que tal proceder protegía de la atrofia al transplante.¹³ Sin embargo, ninguno de sus animales vivió más de 37 días lo cual no permitía hacer conclusiones a largo plazo.

Con los experimentos que acabamos de relatar se había puesto de manifiesto el fenómeno de la competencia funcional entre el transplante y el hígado propio del animal y volvió a saltar a primer plano un tema ya debatido de antiguo: el de la importancia del flujo portal en el mantenimiento del trofismo hepático. Como veremos más adelante, los investigadores que en la segunda mitad de la década de los sesenta hicieron estudios experimentales con hígados auxiliares heterotópicos se dedicaron fundamentalmente a estudiar los mecanismos de la competencia funcional y teniéndola en cuenta tratar de aprovecharla para diseñar un modelo experimental aplicable a la clínica.

Durante el año 1965, STARZL y su grupo llevaron a cabo en Denver sus primeros transplantes heterotópicos en humanos que hicieron los números 4, 5 y 6 de los de este tipo mencionados en la literatura.¹⁴ El número 4 fue un hombre de 50 años con cirrosis alcohólica descompensada a quien se practicó una anastomosis porto-cava termino-lateral por varices esofágicas sangrantes y tres días más tarde (el 20 de febrero de 1965) ante una evolución hacia el coma hepático irreversible se le hizo el transplante del hígado de un paciente muerto durante una intervención quirúrgica. El transplante se colocó interpuesto en la cava lumbar cuyo cabo caudal proporcionaba el flujo portal. El flujo arterial se obtuvo mediante una anastomosis término-lateral del tronco celiaco

tomado con la hepática, a la aorta. El flujo de salida por la cava suprahepática del transplante al cabo superior de la sección cava en término-terminal. Como drenaje biliar se practicó una colecisto-yeyunostomía. En el postoperatorio las cifras de bilirrubina y la tasa de protombina mejoraron extraordinariamente y se despejó el sensorio. Desgraciadamente se presentaron diversas complicaciones sépticas y el paciente falleció el día 22 después de la intervención.

El número 5 fue un hombre de 47 años con cirrosis alcohólica descompensada y precoma hepático. El 4 de julio de 1965 se le practicó una anastomosis porto-cava látero-lateral y esplenectomía, y al día siguiente un transplante hepático heterotópico. El donante fue un niño de doce años que falleció de un traumatismo cerebral. La técnica fue similar a la del número 4, excepto en que utilizaron como vías de aflujo al transplante la vena ilíaca externa derecha anastomosada a la porta y la arteria hipogástrica derecha anastomosada al tronco celíaco del transplante. El paciente se recuperó muy bien de la intervención, pero en el día 31 tuvo que ser reexplorado por hemorragia gastrointestinal que hizo sospechar úlcera. No se encontró punto sangrante practicándosele vagotomía y piloroplastia. La hemorragia continuó y el paciente falleció en el 34 día en anuria y con neumonía bilateral. En la autopsia se encontró una enterocolitis hemorrágica; el hígado transplantado tenía zonas de necrosis centrolobulillares y marcada colestasis, pero no presentaba infiltración celular.

El transplante heterotópico número 6 se practicó el 3 de noviembre de 1965 a una niña de 16 meses con atresia biliar. El hígado transplantado se tomó del cadáver de una niña de siete meses y se colocó en el flanco izquierdo de la enferma después de esplenectomía. Como la paciente tenía hipertensión portal se anastomosó la vena esplénica a la porta del transplante pensando que el flujo se produciría en dirección a éste. Para el aporte arterial se utilizó la ilíaca, y como vía de salida se anastomosó la cava inferior del transplante en término-lateral a la cava inferior de la paciente. Al final de la intervención se produjo un acodamiento de la arteria ilíaca al reintroducir al abdomen el paquete intestinal, dando lugar a una trombosis que no pudo resolverse a pesar de practicarse nueva anastomosis. Se vio que el transplante no era viable y se extirpó inmediatamente. Todavía no había finalizado la intervención cuando la niña tuvo una parada cardíaca y falleció.

En el mismo año de 1965 STARZL y col. practicaron en humanos otros dos trasplantes hepáticos heterotópicos que difieren de los anteriormente relatados, en que se hicieron con un propósito de apuntalamiento temporal en pacientes con hepatitis y coma hepático terminal.¹⁵ El primero de ellos se realizó el 28 de septiembre de 1965 en un joven de 16 años, al que se transplantó el hígado de un paciente de 69 años muerto de infarto de miocardio. El trasplante se colocó externamente en la ingle anastomosado a los vasos femorales y proporcionándole únicamente flujo arterial. La vesícula se drenó mediante una colecistostomía y a los pocos minutos de la vascularización producía abundante bilis. La bilirrubina y la fosfatasa alcalina séricas descendieron notablemente, y se tuvo la impresión de que el estado de conciencia del paciente mejoró momentáneamente. Sin embargo, a las diez horas de la intervención el paciente tuvo un episodio convulsivo con parada respiratoria deteriorándose progresivamente y falleciendo a las 84 horas de la intervención.

Pocos días más tarde, el 12 de octubre, STARZL y col. practicaron otro trasplante del mismo tipo. El receptor fue una niña de siete años en coma hepático. No se disponía de un hígado humano apto para el trasplante por lo que se utilizó el de un chimpancé, realizando así el primer heterotransplante hepático de la historia. La técnica fue muy similar a la del caso anterior, excepto que también se vascularizó la porta gracias a una anastomosis con la vena femoral. El trasplante excretó bilis y la bilirrubina descendió de 18 mg. a 9 mg. en las primeras 24 horas, al cabo de las cuales se extirpó el trasplante. La niña mejoró durante la semana siguiente pero aparecieron complicaciones hemorrágicas falleciendo quince días después de la intervención.

La experiencia con estos trasplantes temporales de apuntalamiento para momentos de grave insuficiencia hepática fue considerada por STARZL y col. como decepcionante y abandonaron tal proceder.

Al finalizar el año 1965 había ya, pues, la experiencia de ocho casos de trasplantes heterotópicos en humanos. Las ventajas teóricas de conservar el propio hígado no se habían confirmado en la práctica y las supervivencias habían sido tan limitadas como con los trasplantes ortotópicos.

CAPITULO III

REFERENCIAS.—Los Transplantes Heterotópicos

1. WELCH, C. S.: *A note on transplantation of the whole liver in dogs*. Transp. Bull. 2 : 54, 1955.
2. GOODRICH, E. O., WELCH, H. F., NELSON, J. A., BEEKER, T. S. y WELCH, C. S.: *Homotransplantation of the canine liver*. Surgery. 39 : 244, 1956.
3. SICULAR, A., PARONETTO, F., KARK, A. E., DREILING, D. A., BURROWS, L. y POPPER, H.: *Rejection of the homotransplanted dog liver in the absence of hepatic insufficiency*. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. : 112 : 760, 1963.
4. MEHREZ, I. O., NABSETH, D. C., KEKIS, B. P., APOSTOLOU, K., GOTTLIEB, L. S. y DETERLING, R. A. Jr.: *Homotransplantation of the canine liver: A new technic*. Ann. Surg. 159 : 416, 1964.
5. HAGIHARA, P. y ABSOLON, K. B.: *Experimental studies on homologous liver transplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 119 : 1.297, 1964.
6. ABSOLON, K. B., HAGIHARA, P. F., GRIFFEN, W. O. Jr. y LILLEHEI, R. C.: *Experimental and clinical heterotopic liver homotransplantation*. Rev. Int. Hepat. 15 : 1.481, 1965.
7. HUME, D. M. citado por STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y PORTER, K. A.: *Progress in homotransplantation of the liver*. En Welch C. (ed.): *Advances in Surgery* 2. Chicago 1966 (pág. 363).
8. HERMANN, R. citado por STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y PORTER, K. A.: *Progress in homotransplantation of the liver*. En Welch C. (ed.): *Advances in Surgery* 2. Chicago 1966 (pág. 363).
9. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., HUNTLEY, R. T., RIFKIND, D., ROWLANDS, D. T. Jr., DICKINSON, T. C. y WADELL, W. R.: *Experimental and clinical homotransplantation of the liver*. Ann. N.Y. Acad. Sc. 120 : 739, 1964.
10. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., ROWLANDS, D. T. Jr., KIRKPATRICK, C. H., WILSON, W. E. C., RIFKIND, D. y WADELL, W. R.: *Immunosuppression after experimental and clinical homotransplantation of the liver*. Ann. Surg. 160 : 411, 1964.
11. MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., DICKINSON, T. C., FARIS, T. D. y STARZL, T. E.: *Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 121 : 17, 1965.
12. THOMFORD, N. R., SHORTER, R. G. y HALLENBECK, G. A.: *Homotransplantation of the canine liver*. Arch. Surg. 90 : 527, 1965.
13. TRETBAR, L. L., BEVEN, E. G. y HERMANN, R. E.: *Homotransplantation of an auxiliary dog liver into the pelvis: Effect of portacaval shunt in the prevention of liver atrophy*. Surg. Forum 16 : 219, 1965.
14. HALGRIMSON, C. G., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., PORTER, K. A., PETERS, G. N. y STARZL, T. E.: *Auxiliary liver transplantation: Effect of host portacaval shunt*. Arch. Surg. 93 : 107, 1966.
15. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., MCCARDLE, R. J. e IWASAKI, Y.: *Avenues of future research in homotransplantation of the liver with particular reference to hepatic supportive procedures, antilymphocyte serum, and tissue typing*. Am. J. Surg. 112 : 391, 1966.

CAPITULO IV

ESFUERZOS PARA CONSEGUIR SUPERVIVENCIAS PROLONGADAS

Al mismo tiempo que iban sucediéndose en la clínica humana los trasplantes hepáticos con los resultados decepcionantes que acabamos de relatar, iban consiguiéndose en el laboratorio supervivencias alentadoras. En 1965 STARZL y col. publicaron un estudio muy completo de 116 trasplantes hepáticos ortotópicos en perros. De ellos 84 habían vivido más de una semana; 44, 25 días o más; 24, 50 días o más; 8 habían muerto entre los 50 y 120, y 15 sobrevivían entre el 62 y 324 días después de la operación. De extraordinario interés era que en todos los perros que habían sobrevivido más de cuatro meses (seis perros) se había suspendido el tratamiento inmunosupresor sin que se produjesen reacciones de rechazo.¹

En Francia, pocos meses más tarde, MIKAELOFF y col. publicaron su primera supervivencia de tres meses de un modelo experimental análogo al del grupo de Colorado.²

STARZL y col., en las conclusiones de su trabajo que acabo de mencionar,¹ comentaban que el haber logrado supervivencias prolongadas en el animal experimental, hacía concebir esperanzas de obtener resultados similares en el hombre. Prevenían sin embargo contra la posibilidad de que en los animales supervivientes se hubiesen producido coincidencias especiales de histocompatibilidad y esperaban que un mejor conocimiento de los grupos tisulares humanos aclarase estas incógnitas. También subrayaban que la hepatotoxicidad de la azatioprina hacía particularmente difícil su manejo.

Estas y otras consideraciones sobre cuál era la situación de la transplatación hepática al comenzar la segunda mitad de la década de los sesenta, fueron resumidas en una editorial firmada por STARZL y col. aparecida en febrero de 1966: Insistían en el dilema terapéutico de usar un tóxico hepático para prevenir el rechazo del hígado; repasaban las dificultades técnicas de los trasplantes ortotópicos y heterotópicos discutiendo las ventajas e inconvenientes de uno u otro método, y concluían, que antes de proseguir con los intentos clínicos, se necesitaban mejoras sustanciales para disminuir la respuesta inmunológica del rechazo, apuntando que quizás el camino estuviera en perfeccionar los métodos de análisis de histocompatibilidad y en conseguir agentes inmunosupresores más selectivos e inocuos.³

Habían pasado solo unos meses cuando STARZL y col. publicaron los primeros intentos de inmunosupresión en trasplantes hepáticos experimentales con un nuevo agente: el suero antilinfocitario.* Los resultados iniciales eran ya muy alentadores, pues entre los ocho primeros perros así tratados había uno que en el momento de la publicación tenía ya una supervivencia de dos meses y medio. STARZL y col. se mostraban esperanzados de que el recién introducido agente tuviese aplicación práctica en los trasplantes humanos.⁴ Su utilización en la clínica no se hizo esperar y a finales de 1966 STARZL y col. tenían ya una experiencia de 20 pacientes con trasplantes renales tratados con globulina antilinfocitaria (ALG). El uso de la ALG combinado con azatioprina y prednisona había mejorado sin duda alguna los cursos clínicos de estos pacientes, en 19 de los cuales la función del trasplante era normal a los tres meses de la intervención.⁵

Disponiendo de este nuevo agente cuya efectividad parecía ya probada, STARZL y su grupo se lanzaron a nuevos intentos de trasplantes hepáticos humanos. En julio de 1966 prepararon con ALG a un niño de 28 meses en el estadio terminal de una atresia biliar intrahepática, y el día 15, ante la agravación de su estado, y al no poder disponer de un hígado humano, STARZL y su equipo realizaron el primer heterotrasplante ortotópico de hígado de la historia. El órgano se obtuvo de un chimpancé de grupo sanguíneo compatible, y aunque hubo como es obvio las condiciones ideales para procurarse un hígado con un mí-

* Ya vimos en el LIBRO PRIMERO el desarrollo histórico de este agente.

nimo de isquemia, el resto de la intervención fue extraordinariamente difícil. Hubo en efecto graves problemas hemorrágicos durante la extirpación del propio hígado del paciente, y sobre todo una vez finalizado el trasplante. En total la operación duró más de veinte horas, a pesar de lo cual el niño despertó a los pocos minutos de finalizada, sobreviviendo ocho días con relativa buena función hepática. La causa de muerte fue difícil de precisar, aunque probablemente se combinaron fenómenos de rechazo e infecciosos. En la autopsia el hígado no estaba aumentado de tamaño y todas las anastomosis eran permeables, sin embargo había en él zonas hemorrágicas y de necrosis. Histológicamente se evidenciaban signos de rechazo aunque no más intenso que en otros casos de homotrasplante. STARZL insistiría no obstante en que la indicación había sido excepcional, y que por el momento parecía que los homotransplantes tendrían más posibilidades de éxito.⁶

Así, pues, STARZL y su grupo continuaron haciendo realidad sus proyectos, y el 9 de noviembre de 1966 un hombre de 29 años con un hepatoma fue hepatectomizado y recibió un trasplante hepático ortotópico proveniente de un paciente de 73 años fallecido por accidente vascular cerebral. Era el homotrasplante hepático ortotópico número 6 de los realizados por el grupo de Denver, y el primero de ellos en el que se utilizaba ALG. Sin embargo, la eficacia de este agente no pudo comprobarse: el donante había tenido una agonía prolongada con marcada hipotensión y daño hepático consecutivo. Ello fue sin duda la causa de la diátesis hemorrágica que se produjo inmediatamente después de la revascularización del trasplante, circunstancia que prolongó la intervención hasta un total de catorce horas, transfundiéndose 12,5 L. de sangre fresca y 16 g. de fibrinógeno. A pesar de ello el paciente necesitó reintervenciones de hemostasia en el segundo y cuarto días del postoperatorio y transfusiones hasta un total de 22 L. A partir del segundo día el paciente fue entrando progresivamente en coma, falleciendo el día séptimo después de la operación. En la autopsia se encontró intensa necrosis centrolobulillar, consecuencia de la prolongada isquemia. No había signos de rechazo, pero dada la evolución del caso no podía darse gran valor a esta circunstancia.^{6 7}

El problema de la obtención de un órgano en buenas condiciones, que conservase una buena función volvía a saltar a primer término. El capítulo siguiente lo dedicaremos a revisar los esfuerzos realizados para conseguir ese propósito.

CAPITULO IV

REFERENCIAS.—Esfuerzos para conseguir supervivencias prolongadas

1. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., TAYLOR, P. D., FARIS, T. D., HERMANN, T. J., HLAD, C. J. y WADDELL, W. R.: *Factors determining short and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog*. Surgery, 58 : 131, 1965.
2. MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., CHABERT, M., DUBERNARD, M., DESCOTES, J., BELLEVILLE, J., COEUR, P., DUBOIS, P., DUMONT, J. L., ESPINASSE, P., MALLURET, J., MONNIER, J. C., RICHARD, G. B. THIVOLLET, J. y TRONCHON, J.: *Survie de trois mois après transplantation hépatique avec hepatectomie totale du receveur chez le chien*. La Presse Medic. 73 : 1.679, 1965.
3. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y FARIS, T. D.: *Liver transplantation*. Ann. Intern. Med. 64 : 473, 1966.
4. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., MCCARDLE, R. J. e IWASAKI, Y.: *Avenues of future research in homotransplantation of the liver: With particular reference to hepatic supportive procedures, antilymphocyte serum and tissue typing*. Amer. J. Surg. 112 : 391, 1966.
5. STARZL, T. E., PORTER, K. A., IWASAKI, Y., MARCHIORO, T. L. y KASHIWAGI, N.: *The use of antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation*. En: Wolstenholme G. E. W. y O'Connor M. (Eds.): *Antilymphocyte Serum*. Little, Brown and Co. Boston, 1967.
6. STARZL, T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. W. B. Saunders. Philadelphia-London-Toronto, 1969.
7. STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L. y GROTH, C. G.: *Recent developments in liver transplantation*. En Dausset J., Hamburger J. Y Mathé G. (Eds.): *Advance in Transplantation*. Munksgaards, Copenhagen, 1967.

CAPITULO V

EL PROBLEMA DE LA DISPONIBILIDAD DE UN HIGADO EN BUENAS CONDICIONES. CONSERVACION DE LA FUNCION HEPATICA TRAS LA ISQUEMIA

Al comenzar los años cincuenta algunos investigadores emprendieron los primeros estudios para tratar de averiguar la tolerancia del hígado a la isquemia, viéndose pronto que el tiempo máximo de oclusión continuada de la arteria hepática y de la vena porta, simultáneamente, que los perros toleraban, era de 20 minutos. La prolongación progresiva del tiempo de anoxia comenzaba, a partir de ese período, a producir un número creciente de muertes entre los animales experimentales, de tal manera, que ninguno de ellos sobrevivía si el período de oclusión vascular se prolongaba hasta una hora.¹ RAFUCCI y col. fueron los primeros en demostrar el efecto protector de la hipotermia sobre el hígado isquémico, cuando lograron la supervivencia de ocho perros entre once sometidos a oclusión de la circulación aferente al hígado durante 60 minutos, mediante enfriamiento a 25-28° C.² El valor de este método de protección fue confirmado posteriormente por BERNHARD y col.³ aconsejados por MOORE, quien, como hemos visto, aplicó posteriormente la hipotermia a sus transplantes ortotópicos pioneros.⁴

En 1960 STARZL y col. describieron un nuevo método de hipotermia hepática por infusión directa en la vena porta de solución Ringer a una temperatura de 5-10° C. mediante la cual, la temperatura interna del hígado descendía a unos 15° C. Con este método lograron realizar en perros transplantes hepáticos ortotópicos funcionantes después de tiempos de isquemia de hasta dos horas. En los perros en que el tiempo de isquemia era superior a las dos horas, al restaurar la circulación se

producía un cuadro típico de bloqueo de salida con intensa congestión hepática, hipertensión portal y shock progresivo del animal por hemorragias a nivel de desgarros capsulares del hígado distendido y gastroenteritis edematosa y hemorrágica.⁵ Este método de hipotermia directa del hígado a transplantar se ha continuado usando hasta la actualidad en los trasplantes experimentales, introduciendo variantes en el líquido de infusión para proteger al máximo el fisiologismo hepático (equilibrio del pH, aporte de glucosa y electrolitos, estabilizadores de membrana, heparina, etc.).⁶

Sin embargo, en los trasplantes humanos donde hay siempre un problema de sincronización entre la preparación del receptor y la obtención del órgano, el tiempo límite de conservación de 2-3 horas que proporciona el lavado hipotérmico, es rara vez suficiente, y por eso desde los intentos iniciales STARZL y col. trataron de encontrar soluciones al problema. Ya mencionamos la utilización en los primeros trasplantes humanos del grupo de Denver, de perfusión hipotérmica del cadáver donante mediante máquina de circulación extracorpórea, método desarrollado en perros por MARCHIORO y col.^{7 8}

Poco más tarde MIKAELOFF, KESTENS y col. utilizaron un sistema análogo al de MARCHIORO y col. de perfusión hipotérmica «in situ» pero limitada al hígado. Con este sistema fueron capaces de lograr supervivencias prolongadas de perros, a los que se transplantó un hígado así conservado, hasta seis horas después de la muerte del donante.⁹

La perfusión hipotérmica «in situ» mediante circulación asistida continúa siendo, en opinión de STARZL, el método de elección para mantener la función hepática mientras se extirpa el hígado del donante.¹⁰ Sin embargo, una vez obtenido el hígado, puede ocurrir que el receptor no esté aún preparado para recibir el trasplante, y es aquí cuando los métodos de perfusión y conservación «in vitro» adquieren indudable valor.

Desde comienzos de siglo los fisiólogos habían intentado estudiar la función del hígado mediante preparaciones del órgano aislado y perfundido^{11 12} y los diferentes investigadores que trabajaron en el problema fueron aportando mejoras técnicas para un más perfecto y prolongado fisiologismo.^{13 14}

Con el advenimiento de sistemas de bombas y oxigenadores capaces de mantener una circulación extracorpórea satisfactoria, comenzaron los estudios de perfusión prolongada del hígado buscando su utilización clínica, destacando los trabajos de las escuelas de KESTENS y McDERMOTT^{15 16} y de EISEMAN.^{17 18}

EISEMAN y col. realizaron a lo largo de la década de los sesenta, estudios sistemáticos de la viabilidad de hígados isquémicos de cerdo, obteniendo como tiempos máximos de conservación de la función 30 minutos para el hígado dejado en el cadáver normotérmico,¹⁹ tres horas para el hígado extirpado y dejado enfriar a la temperatura ambiente²⁰ y de 6 a 12 horas para hígados lavados y enfriados rápidamente a 4° C.²¹ Cuando utilizaron técnicas de perfusión lograron aumentar a 24 horas el tiempo de viabilidad.^{22 23}

Los primeros intentos de trasplantes hepáticos después de perfusión prolongada del hígado extirpado, fueron realizados por SLAPAK y col., quienes utilizaron un sistema pulsátil de suero salino hipotérmico e hiperbaria. Los hígados de perros jóvenes, así conservados durante 24 horas, fueron transplantados heterotópicamente al cuello de perros adultos, comprobándose su función por la excreción de bilis.²⁴

Casi al mismo tiempo aparecieron los primeros trabajos de BRETTSCHNEIDER y col., quienes iniciaron bajo la dirección de STARZL experimentos encaminados a evaluar la función de los trasplantes hepáticos previamente conservados por perfusión.²⁵ Utilizaron una cámara con oxigenación hiperbárica de 3 1/2 a 4 atmósferas, hipotermia a 4° C. y perfusión de sangre diluida con un flujo de 6 ml. por gramo de tejido y por hora. Con esta técnica obtuvieron consistentemente buenos resultados con hígados caninos conservados hasta ocho horas (cinco perros que recibieron estos hígados como trasplantes ortotópicos soportaron la intervención y solo uno murió antes de los 19 días). Con conservaciones de hasta 24 horas también obtuvieron resultados muy alentadores (tres supervivientes en cinco trasplantes).²⁶

La perfusión del trasplante en la cámara hiperbárica se utilizó por vez primera en clínica humana el 21 de mayo de 1967, al realizar STARZL y su equipo de la Universidad de Colorado su séptimo trasplante ortotópico. Se trataba de un niño de once meses con atresia biliar.

El donante fue una niña de doce meses con microcefalia, que falleció por una broncoaspiración después de una larga agonía con hipotensión. Se practicó infusión hipotérmica por la vena mesentérica superior 14 minutos después de la muerte, extirpando a continuación el hígado y perfundiéndolo en la cámara hiperbárica durante cuatro horas. El transplante se realizó a continuación sin contratiempos, comprobándose que el paciente toleraba el clampaje de la porta y de la cava inferior, por lo que por primera vez no se llevó a cabo la derivación venosa temporal del territorio cava inferior al cava superior. La operación fue bien tolerada pero en el postoperatorio inmediato aparecieron rápidamente signos de grave insuficiencia hepática, entrando el niño progresivamente en coma, y falleciendo el décimo día.

En la realización de este transplante se habían combinado por vez primera todos los medios que el grupo de Denver acababa de desarrollar; el resultado había sido, sin embargo, fatal. La autopsia demostró que no había habido fallo técnico y que las anastomosis vasculares y biliar eran perfectamente permeables. La causa del fracaso había que achacarla a lesiones hepáticas premórtem, y sobre todo, a un rechazo hiperagudo cuyos signos pudieron comprobarse histológicamente. A este respecto era interesante que donante y receptor diferían en dos antígenos importantes de histocompatibilidad (el HL-A2 y el HL-A5) y habían sido clasificados por TERASAKI como un grado D de histocompatibilidad.^{27 28} STARZL y su grupo tendrían todavía que esperar por casos más favorables para lograr la ansiada supervivencia prolongada.

Hay que mencionar, antes de terminar este capítulo, otros métodos de conservación hepática que, aunque hasta ahora han sido infructuosos, tendrán quizás aplicación en un futuro más o menos lejano. Son éstos los procedimientos que intentan una conservación prolongada de los órganos por congelación y otros medios físicos y químicos.

BROWN y col. han empleado temperaturas de -6°C ., inmersión en glicerina y deshidratación; los hígados así conservados, aunque viables incluso hasta después de cinco días, estaban gravemente dañados y no servían para funcionar como transplantes ortotópicos.²⁹

Moss y col. han congelado hígados hasta temperaturas de -60°C . durante períodos de 1 a 14 días, utilizándolos entonces como homotransplantes heterotópicos. Los transplantes no tuvieron función

valorable y todos los animales receptores murieron antes de las seis horas.³⁰

Estos experimentos que acabamos de relatar, y otros muchos que, con variantes diversas, se realizan en todo el mundo, tienen por objeto, obvio es decirlo, buscar el procedimiento de disponer en cualquier momento de «órganos de repuesto» en perfectas condiciones. Puede aventurarse que para el hígado los pasos podrían ser:

1. Obtención del órgano sin lesiones agónicas ni post mórtem (hipotermia, perfusión cadavérica).
2. Conservación prolongada por métodos físico-químicos a determinar (congelación, desecación, liofilización, etc.).
3. Perfusión y comprobación «in vitro» del perfecto funcionamiento del órgano conservado (en el lugar de destino antes de efectuar el trasplante).

Los pasos 1 y 3, aunque todavía tienen que perfeccionarse, se realizan ya, como hemos visto, clínicamente; no así el paso 2 que está aún en fase experimental de tímidos balbuceos y fracasos. Por ello, hasta ahora, es el receptor en ciernes el que se traslada al centro de trasplantes en el momento en que existe un órgano disponible.

La perfusión en cámara ha proporcionado: a) las horas necesarias para el traslado del presunto receptor; b) el poder juzgar y evaluar «in vitro» la función del trasplante antes de lanzarse a la intervención. No cabe duda, pues, que se trata de un importante avance.

CAPITULO V

REFERENCIAS.—El problema de la disponibilidad de un hígado en buenas condiciones. Conservación de la función hepática tras la isquemia

1. RAFFUCCI, F. L.: *The effects of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs*. Surgery 33 : 342, 1953.
2. RAFFUCCI, F. L., LEWIS, F. J. y WANGENSTEEN, O. H.: *Hypothermia in experimental hepatic surgery*. Proc. Soc. Biol. Med. 83 : 639, 1953.
3. BERNHARD, W. F., McMURREY, J. D. y CURTIS, G. W.: *Feasibility of partial hepatic resection under hypothermia*. New England J. of Med. 253 : 159, 1955.
4. MOORE, F. D., SMITH, L. L., BURNAP, T. K., DALLENBACH, F. D., DAMMIN, G. J., GRUBER, U. F., SHOEMAKER, W. C., STEENBURG, R. W., BALL, M. R. y BELKO, J. S.: *One stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs*. Transpl. Bull. 6 : 103, 1959.

5. STARZL, T. E., KAUPP, H. A., BROCK, D. R., LAZARUS, R. E. y JOHNSON, R. V.: *Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow*. Surg. Gynecol. Obstet. 111 : 733, 1960.
6. FONKALSRUD, E. W., RANGEL, D. M., BYFIELD, J., BRUCKNER, W., STEVENS, G. H. y DINBAR, A.: *Hepatic preservation with chlorpromazine and phenoxybenzamine: application to liver transplantation*. Surgery 66 : 23, 1969.
7. MARCHIORO, T. L., HUNTLEY, R. T., WADDELL, W. R. y STARZL, T. E.: *Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts*. Surgery 54 : 900, 1963.
8. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., VON KAULLA, K. N., HERMANN, G., BRITAIN, R. S. y WADDELL, W. R.: *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 659, 1963.
9. MIKAELOFF, P., KESTENS, P. J., DUREAU, G., RASSAT, J. A., HAXHE, J. JA ALEXANDRE, G., DUBERNARD, J. M., OUIILLERET, J., HASSOUN, A., MALDAGUE, P., MORELLE, J. y DESCOTES, J.: *Transplantation orthotopique du foie chez le chien après conservation de l'organe par perfusion*. Mem. Acad. Chir. Paris. 91 : 711, 1965.
10. STARZL, T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto, 1969 (pág. 48).
11. BRODIE, T. G.: *The perfusión of surviving organs*. J. Physiol. Londres. 29 : 266, 1903.
12. GRUBE, K.: *On the formation of glycogen in the artificially perfused liver*. J. Physiol. Londres. 29 : 276, 1903.
13. SKRAMLIK, E.: *Ein Apparat zur Durchstromung der Leber*. Arch. Ges. Physiol. 180 : 1, 1920.
14. BAVER, W., DALE, H. H., POULSSON, L. T. y RICHARDS: *The control of circulation through the liver*. J. Physiol. Londres. 74 : 343, 1932.
15. KESTENS, P. J., AUSTEN, W. G. y McDERMOTT, W. V.: *Biochemical and physiological studies on the viable extracorporeal liver*. Surg. Forum 10 : 225, 1959.
16. KESTENS, P. J. y McDERMOTT, W. V.: *Perfusion and replacement of the canine liver*. Surgery, 50 : 196, 1961.
17. EISEMAN, B., KNIPE, P., MCCALL, H. A. y ORLOFF, M. J.: *Isolated liver perfusion for reducing blood ammonia*. Arch. Surg. 83 : 356, 1961.
18. EISEMAN, B., KNIPE, P., KOH, Y., NORMELL, L. y SPENCER, F. C.: *Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver*. Ann. Surg. 157 : 532, 1963.
19. VAN WYK, J., TAIT, I. y EISEMAN, B.: *Function of livers left for graded periods within the cadaver*. Surgery, 58 : 374, 1965.
20. VAN WYK, J., LIEM, D. S. y EISEMAN, B.: *Function of cadaver liver*. Surgery, 58 : 120, 1965.
21. VAN WYK, J. y EISEMAN, B.: *Cold preservation of excised asanguineous livers*. Gastroenterology 51 : 207, 1966.
22. MIENY, C. J. y EISEMAN, B.: *Perfusion storage of excised livers*. Surg. Forum. 18 : 374, 1967.
23. MIENY, C. J. y EISEMAN, B.: *Liver preservation: Unperfused cold cold storage and continuous cold perfusion*. Surgery. 63 : 923, 1968.
24. SLAPAK, M., WIGMORE, R. A. y McLEAN, L. D.: *Twenty-four hour liver preservation by the use of continuous pulsatile perfusion and hyperbaric oxygen*. Transplantation. 5 : 1.154, 1967.
25. BRETTSCHEIDER, L., DALOZA, P. M., GROTH, C. G., KASHIWAGI, N., HUTCHISON, D. E. y STARZL, T. E.: *Successful orthotopic transplantation of liver homografts after eight to twenty-five hours preservation*. Surg. Forum. 18 : 376, 1967.

26. BRETTSCHEIDER, L., DALOZE, P. M., HUGUET, C., PORTER, K. A., GROTH, C. G., KASHIWAGI, N., HUTCHINSON, D. E. y STARZL, T. E.: *The use of combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts*. Surg. Gynecol. Obstet. 126 : 236, 1968.
27. STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L. y GROTH, C. G.: *Recent developments in liver transplantation*. En: Dausset, J., Hamburger, J. y Mathé, G. (eds.): Advance in transplantation. Munksgaard. Copenhagen 1968 (pág. 633).
28. STARZL, T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto, 1969 (pág. 449).
29. BROWN, H., PATEL, J., BALIR, D. W. y BROWN, M. E.: *Biochemical studies with preserved transplanted canine liver*. J. Am. M. Ass. 196 : 775, 1966.
30. MOSS, G. S., REED, P. y RIDDELL, A. G.: *Observations on the effects of glycerol on the cold storage of the canine liver*. J. Surg. Res. 6 : 147, 1966.

CAPITULO VI

EL LOGRO DE TRANSPLANTES HEPATICOS HUMANOS CON SUPERVIVENCIAS PROLONGADAS

STARZL, con su grupo de la Universidad de Colorado, realizó el 23 de julio de 1967 el octavo trasplante hepático ortotópico.^{1 2} La receptora fue una niña de ascendencia hispana, Julie Rodríguez, de 19 meses de edad, que seis meses antes había sido laparatomizada y diagnosticada de hepatoma irresecable. Desde entonces, y a pesar del tratamiento radioterápico y antimitótico, el tumor había continuado evolucionando aunque todavía el hígado mantenía una buena función.

El donante fue un niño de 18 meses, microcefálico, fallecido por broncoaspiración. Su hígado fue refrigerado «in situ» con solución electrolítica equilibrada, dextrano y heparina inyectados por la vena mesentérica superior, y una vez extirpado, fue perfundido en la cámara hiperbárica durante 146 minutos. El trasplante se realizó sin ningún contratiempo técnico y sin necesidad de desviación venosa del territorio cava inferior al superior, técnica ya utilizada en el trasplante ortotópico n.º 7, y que desde entonces iba a ser la habitual. El período de clampaje venoso fue de 40 minutos y el tiempo total de la operación de menos de seis horas.

La niña toleró bien la intervención, pero en el postoperatorio necesitó continuar intubada y ventilada con el respirador durante unas horas. Se observó una parálisis del hemidiafragma derecho que se pensó podía ser debida a aplastamiento del nervio frénico durante el clampaje de la cava diafragmática, y se extremaron los cuidados respiratorios.

A pesar de ello el lóbulo pulmonar superior derecho desarrolló una atelectasia persistente que necesitó una lobectomía en el 24 día postransplante. Esta operación se llevó a cabo sin incidencias y posteriormente, en la décima semana, la movilidad diafragmática se recuperó. Todavía hubo otra complicación importante dentro del primer mes: la niña presentó episodios de fiebre de hasta 41° C. con septicemias por gérmenes gram negativos. Las gammagrafías hepáticas demostraron la existencia de un defecto de repleción en el lóbulo derecho del hígado que fue también explorado quirúrgicamente desbridándose un área necrótica. A partir de entonces desaparecieron los episodios septicémicos.

Desde el punto de vista inmunológico, Julie y el donante eran muy compatibles. Constituían una combinación A de la clasificación de TERASAKI,³ pues no había en ellos ninguna incompatibilidad de los antígenos del sistema HL-A conocidos y considerados importantes hasta entonces. El tratamiento inmunosupresivo se realizó con azatioprina, prednisona y ALG.

A los tres meses del trasplante la situación de Julie era casi de normalidad y la función hepática igualmente. Sin embargo, en aquel momento se detectaron imágenes nodulares pulmonares que se diagnosticaron de metástasis, y a los pocos días apareció una masa dura en hipocondrio derecho. La niña fue explorada una vez más quirúrgicamente extirpándosele, por su proximidad a la anastomosis colecisto-duodenal, la masa palpable, que resultó ser metastática. Al poco tiempo se apreciaron otras masas abdominales y pélvicas que posteriormente ocasionaron sintomatología obstructiva del sigmoides y de los uréteres, razón por la que Julie fue nuevamente intervenida, pasados ya siete meses después del trasplante, extirpándosele una masa tumoral pélvica que pesó 164 gramos, el útero y un ovario. Se resolvió la sintomatología del tránsito digestivo y urinario pero continuaron desarrollándose metástasis en abdomen, tórax y cráneo, presentándose ictericia intensa, crisis epilépticas y coma en el que falleció la criatura, 400 días después del trasplante.

Mientras vivía Julie, el equipo de Denver había continuado trabajando y consiguiendo otras supervivencias prolongadas que contribuían a animarlos a proseguir por la senda emprendida. En 1967 realizaron otros cuatro trasplantes ortotópicos más (los números 9, 10, 11 y 12 de la serie) con supervivencias de 133, 186, 61 y 105 días respectiva-

mente. Los cuatro receptores padecían atresia de las vías biliares y tenían de 1 a 2 años de edad. La causa de la muerte fue en todos ellos la misma: infartos sépticos del transplante con o sin fallo hepático. STARZL y col. intentaron aclarar las causas de esta complicación comprobando que en los cuatro pacientes se había producido una tríada sintomática característica: 1) septicemia por gram negativos; 2) necrosis hepática masiva evidenciada por las grandes elevaciones de las transaminasas; 3) áreas frías persistentes localizadas en el lóbulo derecho en los mapas isotópicos hepáticos. Coincidían los cuatro pacientes en haber sido reexplorados quirúrgicamente, limpiándoseles focos de necrosis en los que se habían dejado drenajes, a través de los cuales se habían realizado lavados repetidos con antibióticos específicos.

Que la isquemia era un fenómeno que ocurría durante el rechazo de injertos y trasplantes, era un hecho demostrado desde hacía muchos años en la piel^{4 5} y en el riñón,^{6 7 8} y MOORE y col. habían asociado tal fenómeno al rechazo de su primer trasplante hepático humano.⁹ El grupo de STARZL encabezado por GROTH estudió experimentalmente el flujo sanguíneo en trasplantes hepáticos ortotópicos caninos, pudiendo demostrar una disminución significativa de dicho flujo durante las crisis de rechazo, mientras que el control de la crisis conducía a la normalización del flujo.¹⁰

Así, pues, la isquemia durante una crisis de rechazo podría ser un factor en la aparición de los infartos sépticos de los trasplantes humanos.

El que los focos necróticos se hubiesen localizado siempre en el lado derecho y el haber encontrado trombosada la rama derecha de la arteria hepática en las autopsias, hizo pensar a STARZL y col. en la existencia de algún factor mecánico que se sumase a la isquemia propia del rechazo.

Estudiaron angiográficamente hígados de cadáveres frescos, comprobando que la sección de los ligamentos suspensorios del hígado, junto a una colecisto-duodenostomía, producían en posición erecta una rotación del lóbulo derecho con un acodamiento de la rama derecha de la arteria hepática.¹¹

En otros experimentos llevados a cabo en el laboratorio, el grupo de Denver demostró también que el tiempo de isquemia y el traumatismo

mecánico durante la realización del trasplante favorecían la contaminación y crecimiento bacterianos, al igual que la práctica de la colecisto-duodenostomía.¹²

El papel de estos factores mencionados, potenciados en gran máximo por la inmunosupresión, cuyo efecto inhibitor de las defensas era sin duda el principal responsable de las complicaciones infecciosas, fue analizado en 1968 por el grupo de Denver encabezado por FULGITINI,¹³ llegando a la conclusión que las infecciones habían sido la causa de muerte de más de dos tercios de los enfermos hasta entonces transplantados por STARZL y su equipo.

Había, pues, múltiples problemas para llevar a buen puerto los trasplantes hepáticos, pero el extraordinario trabajo realizado por el grupo de Denver iba analizándolos, aclarándolos y buscándoles soluciones. El progreso era evidente y continuaría durante los años siguientes.

CAPITULO VI

REFERENCIAS.—El logro de trasplantes hepáticos humanos con supervivencias prolongadas

1. STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., MOON, J. B., FULGITINI, V. A., COTTON, E. K. y PORTER, K. A.: *Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the liver*. Surgery, 63 : 549, 1968.
2. STARZL, T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto, 1969.
3. TERASAKI, P. I., VREDEVOE, D. L. y MICKEY, M. R.: *Serotyping for homotransplantation. X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing*. Transplantation, 5 : 1.057, 1967.
4. TAYLOR, A. C. y LEHRFELD, J. W.: *Determination of survival time of skin homografts in the rats by observation of vascular changes in the graft*. Plast. and Reconst. Surg. 12 : 423, 1953.
5. ROLLE, G. K., TAYLOR, A. C. y CHARIPPER, H. A.: *A study of vascular changes in skin grafts in mice and their relationship to homograft breakdown*. J. Cell. Physiol. 53 : 215, 1959.
6. DEMPSTER, W. J.: *The effects of cortisone on the homotransplanted kidney*. Arch. Internat. Pharmacodyn. 95 : 253, 1953.
7. KOUNTZ, S. L., WILLIAMS, M. A., WILLIAMS, P. L., KAPROS, C. y DEMPSTER, W. J.: *Mechanism of rejection of homotransplanted kidneys*. Nature (London) 199 : 257, 1963.
8. WILLIAMS, P. L., WILLIAMS, M. A., KOUNTZ, S. L. y DEMPSTER, W. J.: *Ultrastructural and haemodynamic studies in canine renal transplant*. J. Anat. 98 : 545, 1964.

9. MOORE, F. A., BIRTCH, A. G., DAGHER, F., VEITH, F., KRISHER, J. A., ORDER, S. E., SHUCART, W. A., DAMMIN, G. J. y COUCH, N. P.: *Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation*. Ann. N.Y. Acad. Sc. 120 : 729, 1964.
10. GROTH, C. G., PORTER, K. A., OTTE, J. B., DALOZE, P. M., MARCHIORO, T. L., BRETTSCHEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Studies of blood flow and ultrastructural changes in rejecting and nonrejecting canine orthotopic liver homografts*. Surgery, 63 : 658, 1968.
11. STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., FULGITINI, V. A., MOON, J. B., BLANCHARD, H., MARTIN, A. J. y PORTER, K. A.: *Orthotopic homotransplantation of the human liver*. Ann. Surg. 168 : 392, 1968.
12. BRETTSCHEIDER, L., TONG, J. L., BOOSE, D. S., DALOZE, P. M., SMITH, G. V., HUGUET, C., BLANCHARD, H., GROTH, C. G. y STARZL, T. E.: *Specific bacteriologic problems after orthotopic liver transplantation in dogs and pigs*. Arch. Surg. 97 : 313, 1968.
13. FULGITINI, V. A., SCRIBNER, R., GROTH, C. G., PUTNAM, C. W., BRETTSCHEIDER, L., SPENCER, G., PORTER, K. A. y STARZL, T. E.: *Infections in recipients of liver homografts*. N. Eng. Jour. Med. 279 : 619, 1968.

CAPITULO VII

LA SITUACION ACTUAL DE LOS TRANSPLANTES HEPATICOS HUMANOS

El año 1968 fue el momento en el que, al ir conociéndose los avances logrados por STARZL y su grupo de Denver, se despertó un extraordinario interés en todo el mundo ante la posibilidad de que los trasplantes hepáticos pudieran tener una aplicación en la práctica clínica diaria.

En Colorado se redoblaron los esfuerzos y durante ese año iban a practicarse en humanos doce homotransplantes ortotópicos más (los números 13 al 24 de su estadística) y uno heterotópico (el número 4 de esta serie). De siete de ellos fui testigo presencial y colaboré directamente en su ejecución y cuidados.

No detallaré aquí cada caso por separado, sino que comentaré los aspectos más destacados de algunos casos en relación con los avances que en ese año fueron lográndose y los nuevos problemas que fueron surgiendo. Los cuidados postoperatorios, con las complicaciones infecciosas ya relatadas, y el manejo de la inmunosupresión me parecieron extraordinariamente difíciles, y así por ejemplo la distinción clínica entre una crisis de rechace, una colangitis, una obstrucción mecánica biliar o una hepatitis sérica o tóxica por la azatioprina, era prácticamente imposible, siendo únicamente los tanteos terapéuticos los que mostraban el camino a seguir.

Particularmente impresionante fue el caso de trasplante ortotópico n.º 16, cuyo receptor, Malcom Corbaschio, un niño de dos años,

con atresia biliar extrahepática, hizo una reacción alérgica grave a la ALG por sensibilización a las proteínas equinas que impidió su administración. Quizás debido a ello el niño desarrolló una reacción de rechazo, lenta pero progresiva, que llevó a STARZL a efectuar el primer retransplante hepático de la historia, acontecimiento en el que tuve el honor de participar, el día 2 de agosto de 1968, 68 días después de haber efectuado el transplante. La operación fue un prodigio de técnica y buen hacer quirúrgicos. El hígado rechazado estaba enormemente aumentado de tamaño y fue sustituido por el de un niño de siete años con un traumatismo cerebral irreversible. Había una importante desproporción de tamaño, pero la intervención se terminó felizmente, y aunque Malcom tuvo problemas comprensivos en el postoperatorio inmediato, logró remontarlo y sobrevivir muchos meses.

De mucha importancia desde el punto de vista conceptual y de consecuencias fundamentales a la hora de establecer indicaciones para los trasplantes hepáticos, fue el hecho comenzado a observar en este año de 1968, de que los pacientes transplantados por la hepatoma, y a los que naturalmente no se habían detectado metástasis, ni antes ni en el momento del transplante, hacían recidivas o metástasis masivas de su tumor primitivo.^{1 2}

Que en los enfermos transplantados sometidos a inmunosupresión los tumores se desarrollasen con particular facilidad y virulencia era de temer, dados los estudios clásicos de GORER,^{3 4} que ya mencionamos en el Libro Primero, y BURNET⁵ había insistido en tal posibilidad. Había ya también la confirmación clínica de la relación inmunosupresión-crecimiento tumoral, en algunos casos de trasplantes accidentales de células tumorales con homotrasplantes renales, en los que se habían producido crecimientos tumorales inesperados;^{6 7} e incluso un ejemplo de involución tumoral después de suspender el tratamiento inmunosupresor.⁸

Había, pues, razones fundadas para temer que la inmunosupresión favoreciese las recidivas tumorales en los pacientes transplantados por cánceres hepáticos, y esto, que comenzó a notarse entonces, seguiría siendo observado por el equipo de Denver, de tal manera que a finales de 1971 STARZL y su grupo tenían ya ocho casos de trasplantes ortotópicos por hepatoma con supervivencia prolongada y que habían desarro-

llado metástasis masivas diseminadas, cuatro de ellos después de más de un año de la intervención.⁹

Mientras tanto otros grupos interesados en el problema que habían seguido los pasos de STARZL y su equipo, se lanzaron a la realización de transplantes hepáticos humanos.

En Inglaterra CALNE, a quien mencionamos repetidamente en el Libro Primero, había realizado su primer trasplante hepático humano en mayo de 1967; fue un trasplante heterotópico en un cirrótico que falleció a las pocas horas de la intervención. A partir de 1968 CALNE, dirigiendo el equipo quirúrgico de la Universidad de Cambridge y en estrecha colaboración con WILLIAMS y su grupo de la Unidad Hepática del King's College Hospital, iniciaron un fructífera serie de trasplantes ortotópicos. Su primer trasplante de esta serie se realizó el 2 de mayo de 1968 en un paciente de 46 años con un carcinoma de la vía biliar, logrando una supervivencia de 76 días. Dentro de este mismo año llevaron a cabo tres trasplantes más y uno de ellos sobrevivió ya 132 días.^{10 11 12}

Durante 1969 y 1970 CALNE y su equipo llevarían a cabo 19 trasplantes ortotópicos más, obteniendo en diez supervivencias prolongadas que en uno de los casos fue superior a los dos años.^{13 14} FORTNER y col. realizaron en 1969 en Nueva York seis trasplantes hepáticos humanos, cinco ortotópicos y uno heterotópico, consiguiendo supervivencia inmediata en todos ellos, supervivencias que se prolongaron entre 20 días y ocho meses.* El heterotópico, practicado en una mujer de 72 años con un tumor irresecable de la vía biliar que le producía intensa ictericia y prurito, solucionó estos síntomas, sobreviviendo la paciente durante 240 días. FORTNER y col. siguieron en general las líneas marcadas por STARZL y su grupo de la Universidad de Colorado, y dieron cuenta detallada y precisa de su experiencia.^{15 16}

GARNIER, CLOT y col. realizaron en París a partir de 1969 cinco trasplantes humanos, pero consiguieron solo supervivencias limitadas, la más larga de 42 días.¹⁷

Aparte de los mencionados se realizaron trasplantes hepáticos en otros centros repartidos por todo el mundo, y así hasta el 1 de abril

* En septiembre de 1969, visité el Servicio de Trasplantes del Memorial Hospital de Nueva York, con el doctor FORTNER y conocí a cuatro de estos pacientes.

de 1971 había recogidos en el Registro de Transplantes de Organos del «American College of Surgeons» y del «National Institute of Health» un total mundial de 136 transplantes hepáticos humanos, realizados por 24 equipos quirúrgicos. De todos los pacientes transplantados, sólo doce vivían en aquel momento. En España no se había practicado hasta entonces ninguno.

STARZL resumió en la reunión del American College Surgeons de octubre de 1971 cuál era en aquel momento su experiencia en los transplantes hepáticos ortotópicos humanos. El grupo de la Universidad de Colorado por él encabezado había, hasta finales de 1970, realizado 36 transplantes ortotópicos humanos en 34 pacientes (dos retransplantes), y en diez de ellos (28 %) había logrado una supervivencia superior a un año. La más prolongada la de un niño de Minnesota de cuatro años con atresia biliar intrahepática, Jimmy Grund, que recibió un transplante el 20 de julio de 1968 (en el que participé durante mi estancia en Denver) y que fallecería en diciembre de 1971, casi tres años y medio después de la intervención.¹⁸

CAPITULO VII

REFERENCIAS.—La situación actual de los transplantes hepáticos humanos

1. PENN, I., HAMMOND, W., BRETTSCHEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Malignant lymphomas in transplantation patients*. Transpl. Proc. 1 : 106, 1969.
2. STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., BELL, P., GROTH, C. G., BLANCHARD, H., KASHIWAGI, N. y PUTNAM, C. W.: *Orthotopic liver transplantation in man*. Transpl. Proc. 1 : 216, 1969.
3. GORER, P. A.: *The genetic and antigenic basis of tumor transplantation*. J. Path. Bact. 44 : 691, 1937.
4. GORER, P. A.: *Antigenic basis of tumor transplantation*. J. Path. Bact. 47 : 231, 1938.
5. BURNET, F. M.: *Immunologic aspects of malignant disease*. Lancet 1 : 1.171, 1967.
6. MARTIN, D. C., RUBINI, M. y ROSEN, V. J.: *Cadaveric renal homotransplantation with inadvertent transplantation of carcinoma*. J.A.M.A. 192 : 752, 1965.
7. MCINTOSH, D. A., MCPHAUL, J. J. Jr., PETERSON, E. W., HARVIN, J. S., SMITH, J. R., COOK, F. E. Jr. y HUMPHREYS, J. W. Jr.: *Homotransplantation of a cadaver neoplasm and a renal homograft*. J.A.M.A. 192 : 1.171, 1965.
8. WILSON, R. E., HAGER, E. B., HAMPERS, C. L., CORSEN, J. M., MERRILL, J. P. y MURRAY, J. E.: *Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft*. New. England. J. Med. 278 : 479, 1968.

9. STARZL, T. E.: *Conferencia en la Reunión del American College of Surgeons*. Octubre, 1971.
10. CALNE, R. Y. y WILLIAMS, R.: *Liver transplantation in man I, Observations on technique and organization in five cases*. British Med. Jour. 4 : 535, 1968.
11. CALNE, R. Y., WILLIAMS, R., DAWSON, J. L., ANSELL, I. D., EVANS, D. B., FLUTE, P. T., HERBERTSON, P. M., JOYSEY, V., KEATES, G. H. W., KNILL-JONES, R. P., MASON, S. A., MILLARD, P. R., PENA, J. R., PENTLOW, B. D., SALAMAN, J. R., SELLS, R. A. y CULLUM, P. A.: *Liver transplantation in man-II, a report of two orthotopic liver transplants*. Brit. Med. J. 4 : 541, 1968.
12. WILLIAMS, R., CALNE, R. Y., ANSELL, I. D., ASHBY, B. S., CULLUM, P. A., DAWSON, J. L., EDDLESTON, A. L. W. F., EVANS, D. B., FLUTE, P. T., HERBERTSON, P. M., JOYSEY, V., MCGREGOR, A. M. C., MILLARD, P. R., MURRAY-LYON, I. M., PENA, J. R., RAKE, M. O. y SELLS, R. A.: *Liver transplantation in man-III, Studies of liver function, histology and immunosuppressive therapy*. Brit. Med. Jour. 3 : 12, 1969.
13. EDDLESTON, A. L. W. F., SMITH, M. G. M., MITCHELL, C. G. y WILLIAMS, R.: *Application of the leucocyte migration test to the diagnosis of rejection after liver transplantation*. Transplantation 12 : 11, 1971.
14. CALNE, R. Y. (ed.): *Clinical organ transplantation*. Blackwell Scientific Publications. Oxford. Edimburgh. 1971.
15. FORTNER, J. G., MAN HEI SHIU, M. B., HOWLAND, W. S. y BEATTIE, E. J.: *The donor in human liver transplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 130 : 988, 1970.
16. FORTNER, J. G., BEATTIE, E. J., SHIU, M. H., KAWANO, N. y HOWLAND, W. S.: *Orthotopic and heterotopic liver homografts in man*. Ann. Surg. 172 : 23, 1970.
17. CLOT, J. P.: *Comunicación personal*.
18. STARZL, T. E.: *Comunicación personal*.

LIBRO TERCERO

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE UN MODELO DE TRANSPLANTE HETEROTOPICO DEL HIGADO

CAPITULO I

OBJETIVOS DE NUESTRA INVESTIGACION. PRIMEROS EXPERIMENTOS

Como puede verse en el repaso histórico anterior, al comenzar el año 1968 se habían practicado en el mundo, en humanos, unos catorce trasplantes hepáticos ortotópicos y unos nueve heterotópicos, siendo los resultados del primer tipo francamente superiores a los del segundo. Los trasplantes heterotópicos, que teóricamente tenían la ventaja de poder contar, mientras fuese necesario, con la función del hígado propio, habían resultado tener problemas de espacio, posición y método de revascularización. Además, los experimentos de MARCHIORO y col. habían indicado que se producía una competencia funcional entre los dos hígados con desventaja para el trasplante, resaltando sobre todo la importancia del tipo de vascularización portal, y concluyendo que, cuando existían dos hígados, el que no recibía sangre portal tendía a atrofiarse.^{1 2} Otros autores habían confirmado el hecho de la atrofia del trasplante cuando no recibía sangre portal,^{3 4} y había contados ejemplos experimentales que parecían indicar que sería el propio hígado del animal el que sufriría la atrofia si la sangre portal se desviaba hacia el trasplante, hipertrofiándose éste.^{1 5} Otros investigadores habían tratado de dar ventaja al trasplante disminuyendo la capacidad funcional del propio hígado mediante anastomosis porto-cava y ligaduras biliares.^{6 7} Sin embargo, el problema se encontraba muy lejos de estar claro, pues las nociones avanzadas estaban basadas en un pequeño número de experimentos con muy pocas pruebas funcionales y escasez de datos. En los casos en que se hablaba de hipertrofia del trasplante,

el aumento de peso era el principal argumento esgrimido en favor de tal fenómeno, sin tener en cuenta que otros factores como la infiltración ocasionada por la reacción de rechazo o la congestión por problemas de salida del flujo sanguíneo o de la secreción biliar, podían ser la causa de dicho aumento.

Ante tal situación, nos pareció podía tener interés el buscar un modelo de trasplante hepático heterotópico para tratar de resolver los problemas técnicos de espacio, posición y tipo de vascularización, y evaluar su capacidad funcional. Con tales pretensiones concebimos el transplantar el hígado de un animal pequeño al de uno de mayor tamaño, realizando en éste una esplenectomía y colocando el trasplante en el lugar del bazo, vascularizándolo con los vasos esplénicos. (Fig. 6).

Nuestra esperanza era que el trasplante se hipertrofiase y el hígado propio del animal se atrofiase.

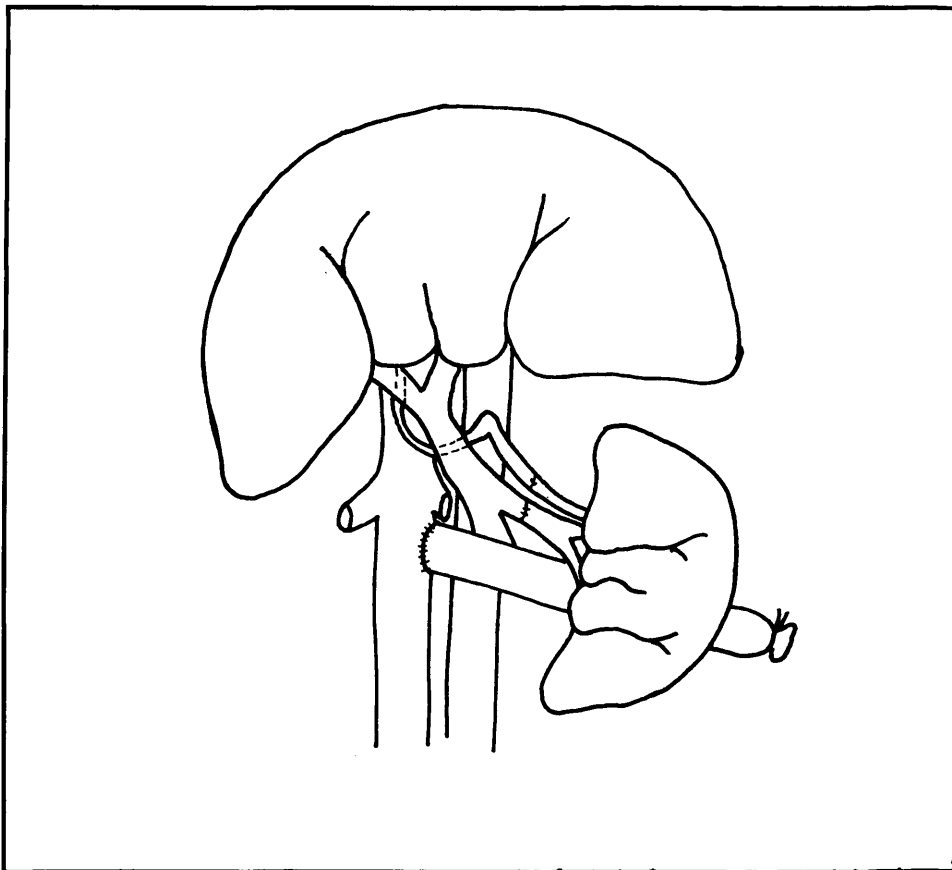


Fig. 6

PRIMEROS EXPERIMENTOS

Se incluyen aquí los 26 primeros trasplantes hepáticos heterotópicos que pueden considerarse como de desarrollo de la técnica. En estos experimentos utilizamos perros no especialmente preparados y no usamos ningún tipo de inmunosupresión. Encontramos que el calibre de la vascularización hepática del donante y esplénica del receptor se correspondía bien si se utilizaba como donantes perros de alrededor de 4-5 Kg. de peso, y receptores de unos 18-20 Kg. Cuando el peso de los donantes era inferior a 2 Kg. las dificultades técnicas aumentaban extraordinariamente debido a la gran fragilidad de las estructuras, especialmente de la vena porta.

Como realizábamos nosotros mismos con un solo equipo de ayudantes todos los tiempos operatorios del donante y del receptor, fue necesario también buscar los ajustes más adecuados en la programación de esos tiempos para lograr, mediante una buena sincronización, un tiempo mínimo de isquemia hepática.

Establecimos así el siguiente protocolo operatorio:

1) RECEPTOR:

Laparatomía media xifopubiana.

Disección de vena cava infrarrenal y de arteria y vena esplénicas. (Figs. 7 y 8).

2) DONANTE:

Laparatomía xifopubiana.

a) Disección del tronco celíaco desde su origen en la aorta ligando y seccionando las arterias coronaria estomáquica y esplénica, y conservando la hepática en continuidad. (Fig. 9).

b) Sección del ligamento hepato-renal y disección de la cava inferior desde las renales al hígado, ligando y seccionando las ramas suprarrenales. (Fig. 10).

c) Ligadura y sección del colédoco. Colecistotomía y lavado cuidadoso de la cavidad vesicular. Se completa la liberación del pedículo hepático ligando y seccionando la arteria gastroduodenal y vasos piloroduodenales y del epíplon menor.

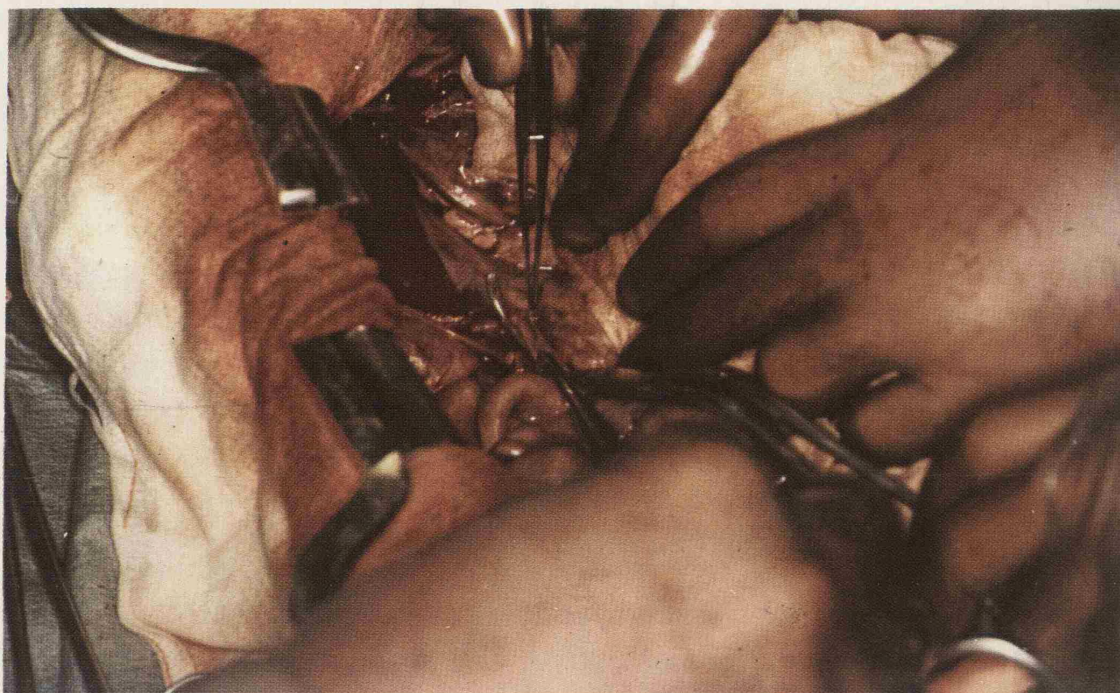


Fig. 7

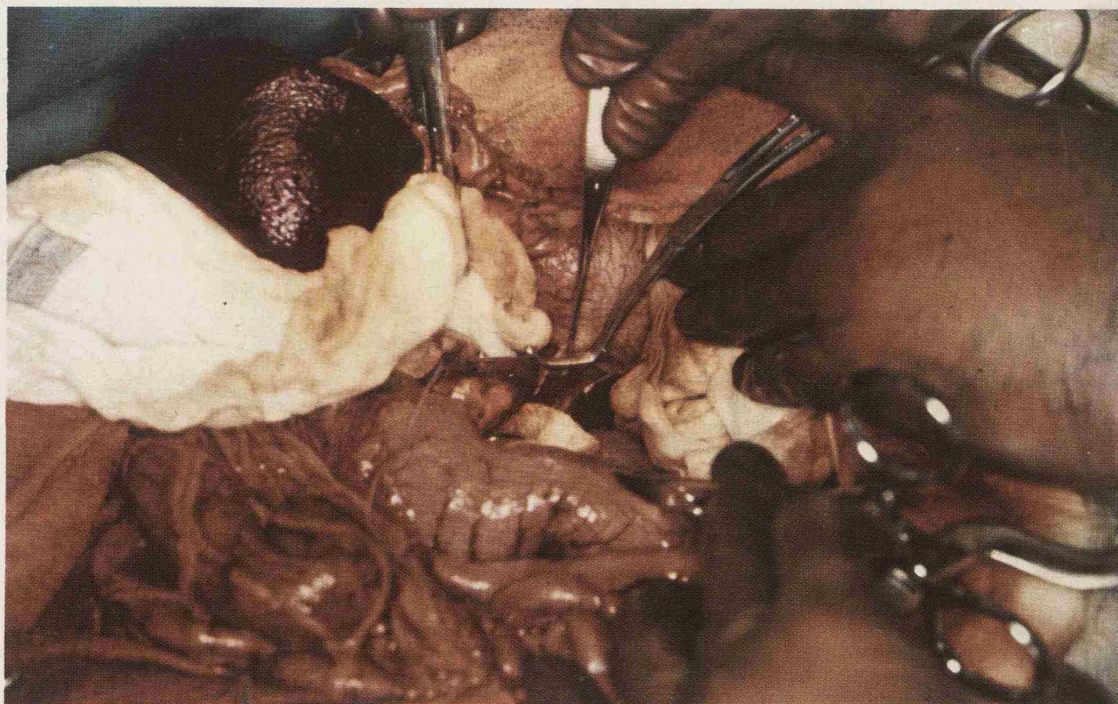


Fig. 8



Fig. 9

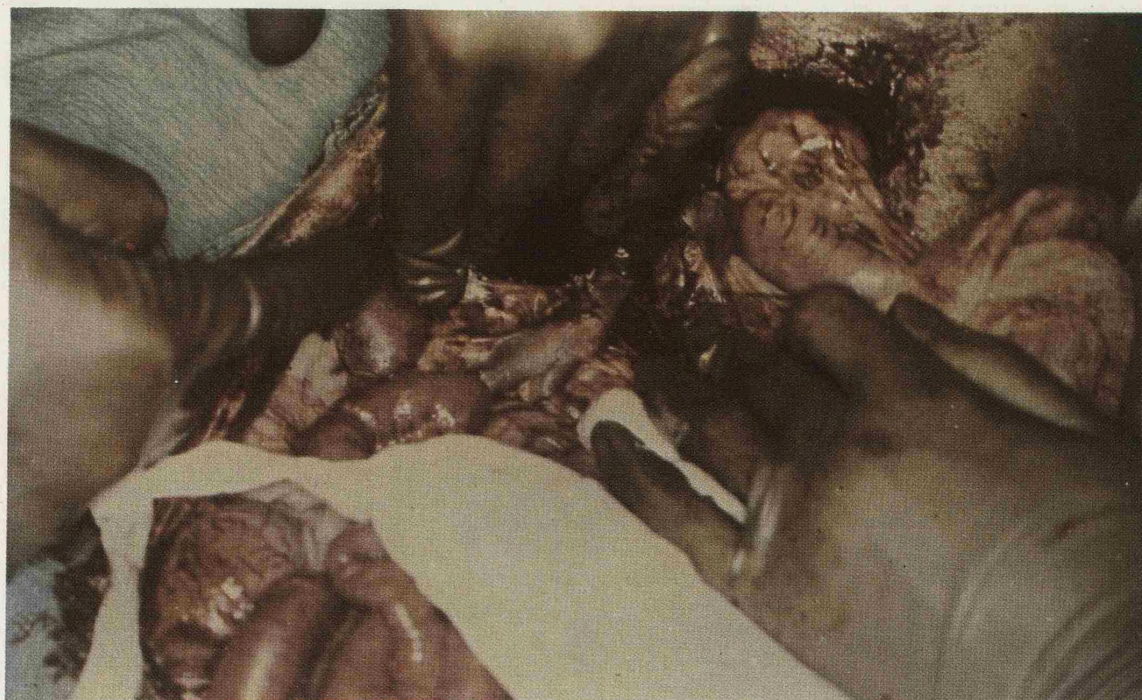


Fig. 10

d) Disección de las venas porta y mesentérica superior ligando todas sus ramas afluentes y canulando la mesentérica superior por donde se inicia perfusión de Ringer lactato a 4º C. (Figs. 11 y 12).

e) Prolongación de la laparatomía por toracotomía paraesternal derecha y frenotomía ligando las venas diafragmáticas y conservando un rodete diafragmático alrededor de la cava.

f) Sección de la cava al ras de las renales y de la aurícula derecha ligándola a este último nivel.

g) Sección del tronco celíaco al ras de la aorta.

h) Extracción y pesaje del trasplante. (Fig. 13).

3) RECEPTOR:

a) Durante la extracción y pesaje del trasplante se completa esplenectomía.

b) Colocación en posición adecuada del trasplante en hipocondrio y vacío izquierdos del receptor (verticalizado, con lóbulo derecho en situación inferior, cara diafragmática situada lateral y posteriormente, e hilo dirigido hacia dentro y hacia delante). (Figs. 14 y 15).

c) Anastomosis término-lateral de la cava infrahepática del trasplante a la cava inferior del receptor (seda 6-0). (Figs. 16 y 17).

d) Anastomosis término-terminal de la arteria esplénica del receptor con el tronco celíaco del trasplante en continuidad con la arteria hepática (seda 7-0). (Figs. 18 y 19).

e) Apertura de los clamps cava y arterial dando por terminado el tiempo de isquemia.

f) Anastomosis de la vena esplénica del receptor con la vena porta del trasplante (seda 7-0 (fig. 20), quedando así completadas las anastomosis vasculares. (Fig. 21).

g) Colecisto-yeyunostomía. (Fig. 22).

h) Sutura del rodete diafragmático al peritoneo parietal fijando al trasplante en posición correcta. (Fig. 23).

El tiempo medio de isquemia hepática en estos 26 primeros trasplantes fue de 115 minutos y solo dos perros vivieron más de 48

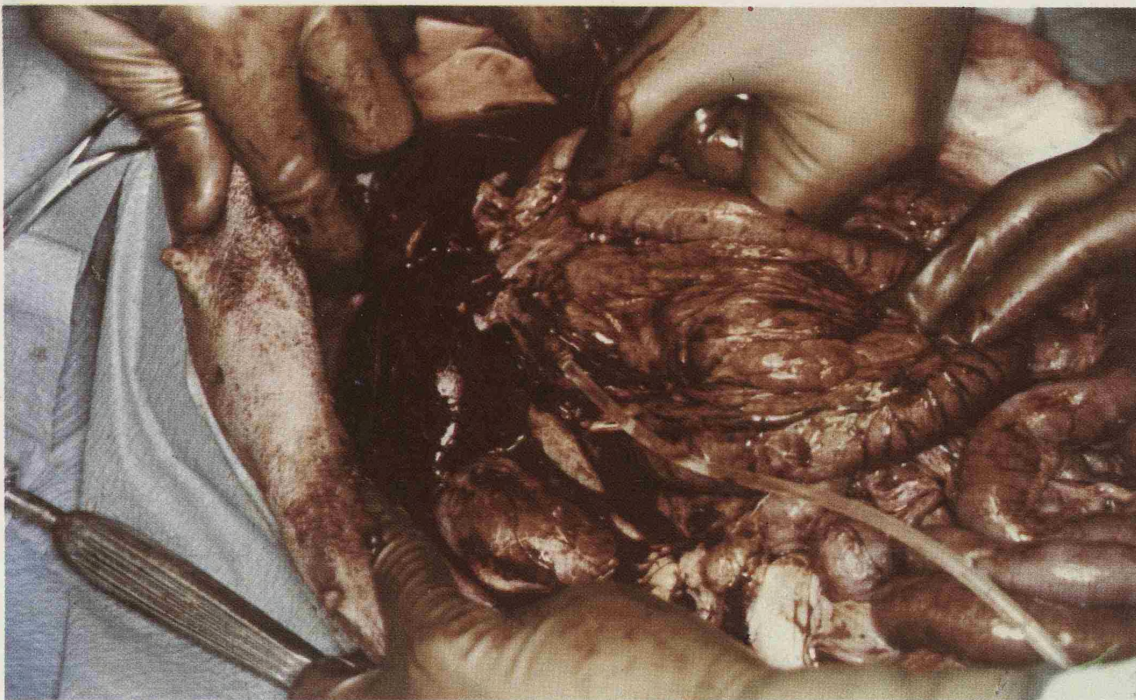


Fig. 11

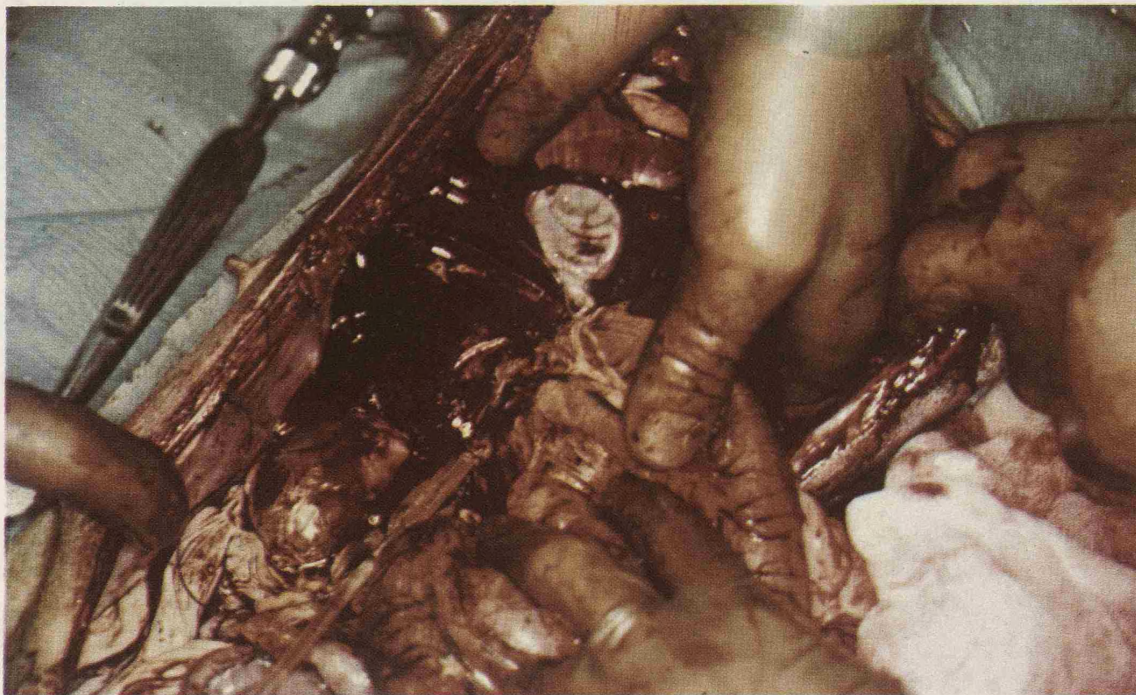


Fig. 12

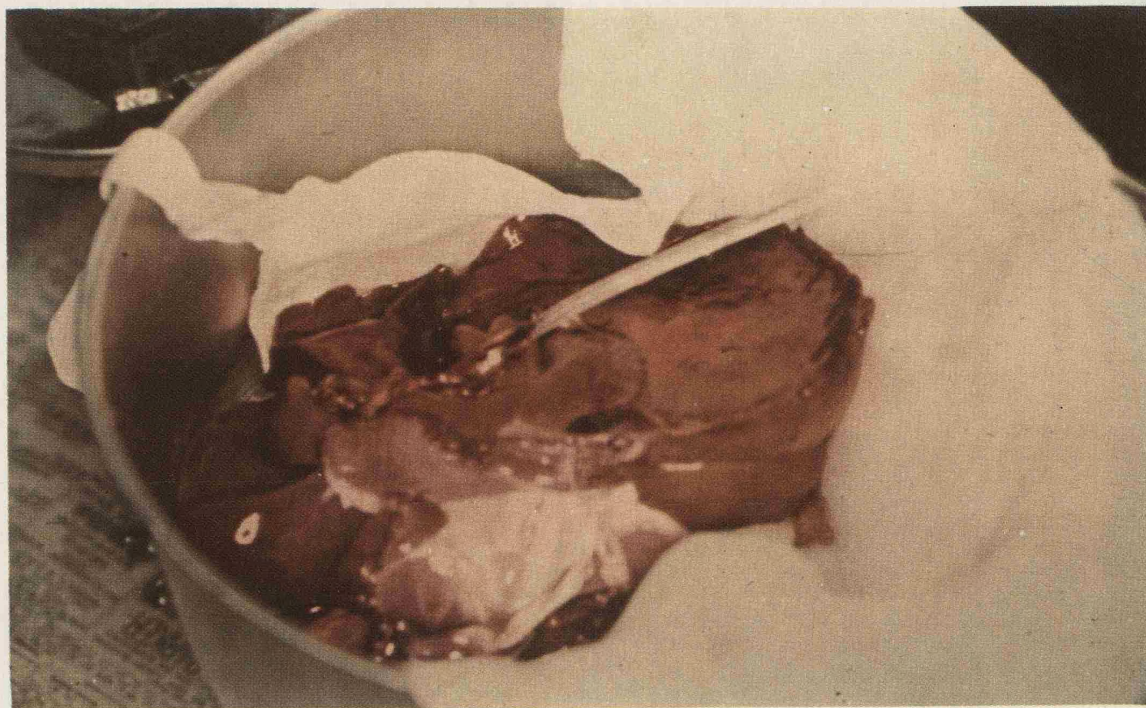


Fig. 13

horas. El n.º 6 que vivió 35 días, muriendo de coquexia y encontrándose en la autopsia un transplante atrófico, fibroso y blancuzco sin ninguna anastomosis permeable; y el n.º 18, que vivió durante diez días y murió con un cuadro de sepsis, encontrándose en la autopsia un transplante relativamente bien conservado con las anastomosis arterial y cava permeables, pero la vena porta trombosada.

Las causas de muerte en los 24 perros restantes fueron:

9 «bloqueos de salida» con congestión y producción de fisuras múltiples en el transplante, sin que se observasen trombosis ni malposición de las anastomosis vasculares.

8 errores técnicos con anastomosis defectuosas, rasgaduras vasculares y hemorragias incoercibles.

3 accidentes anestésicos.

2 antelectasias pulmonares masivas postoperatorias.

2 hemoperitoneos en los que no se localizó el origen de la hemorragia.

En todos los perros que habían sobrevivido unas horas a la intervención se encontró una trombosis de la vena porta del transplante.

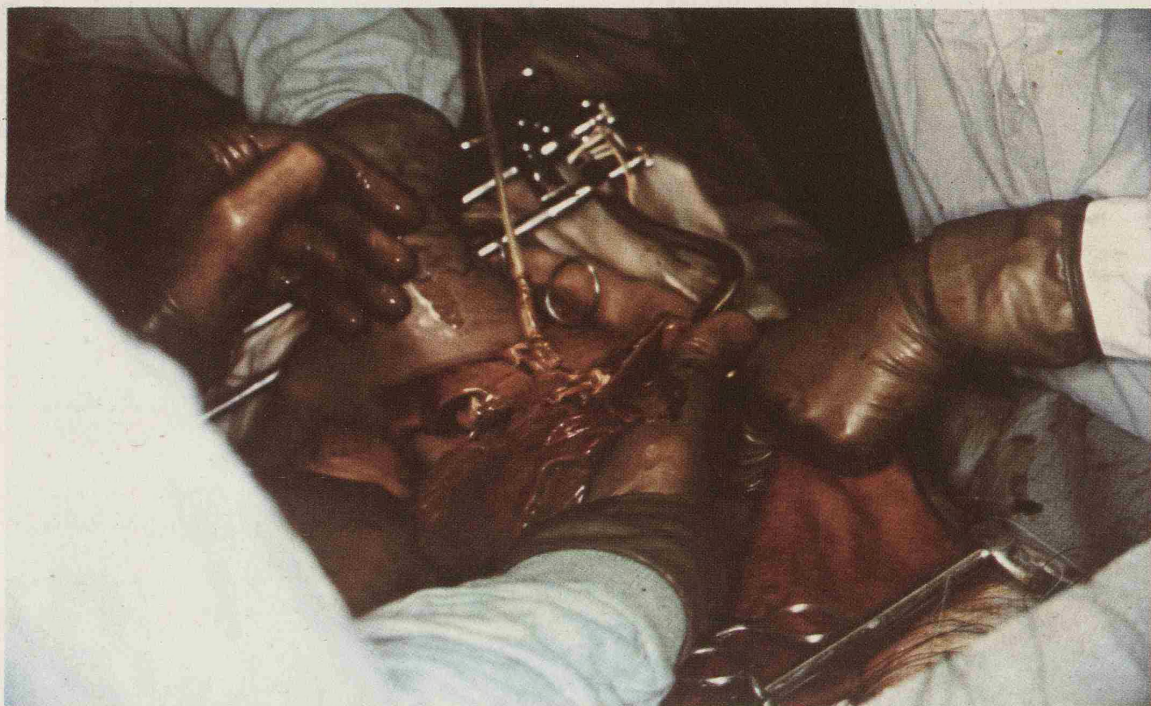


Fig. 14

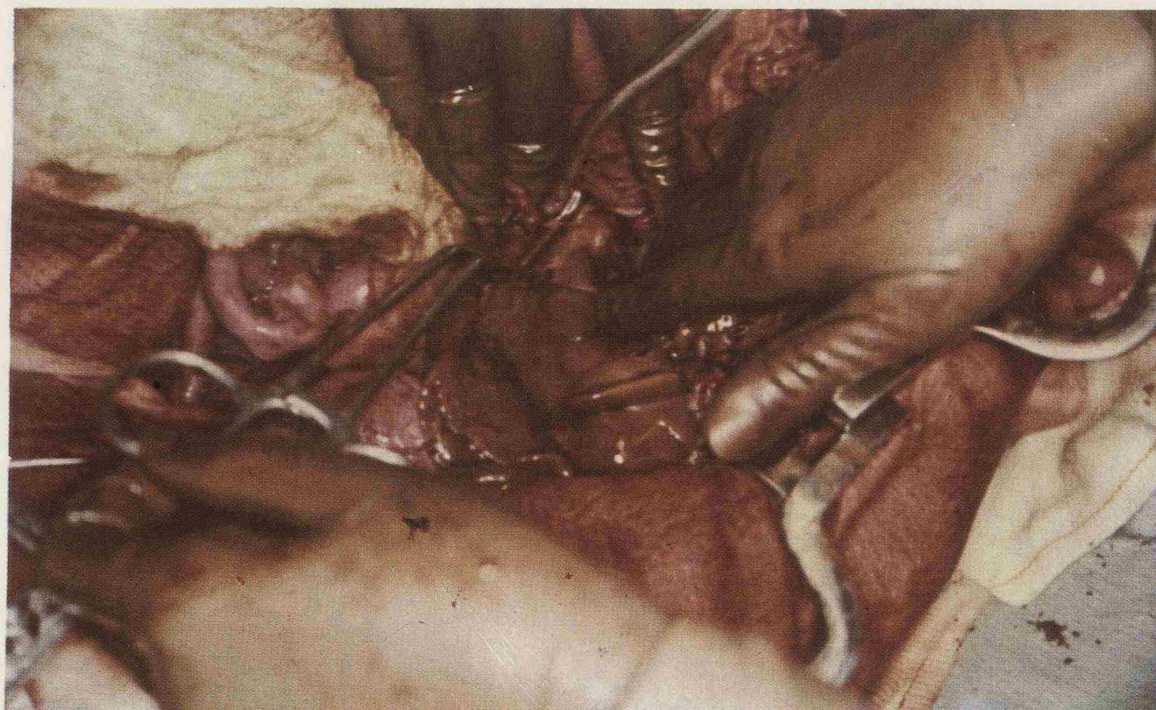


Fig. 15

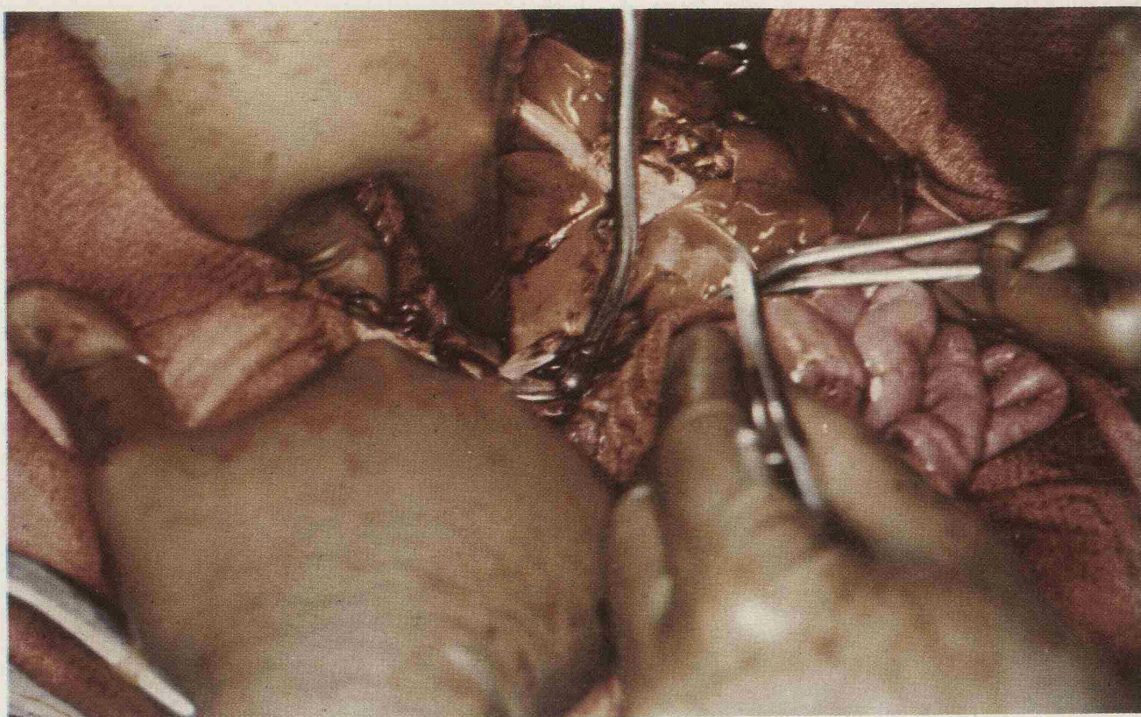


Fig. 16

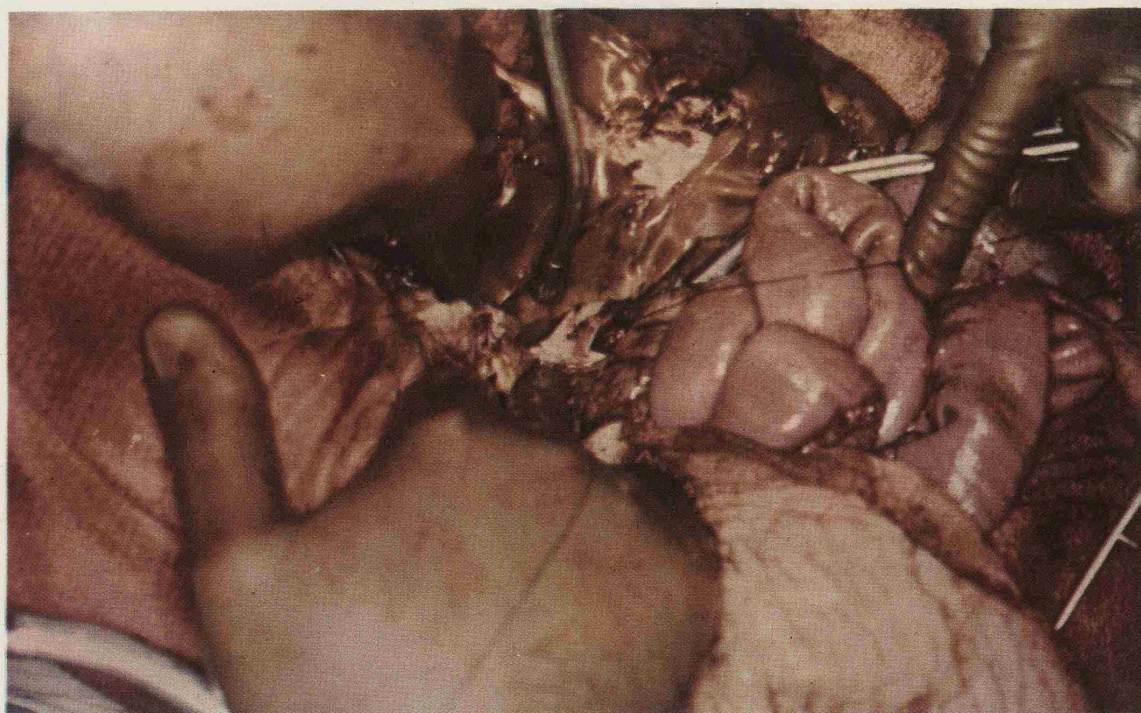


Fig. 17

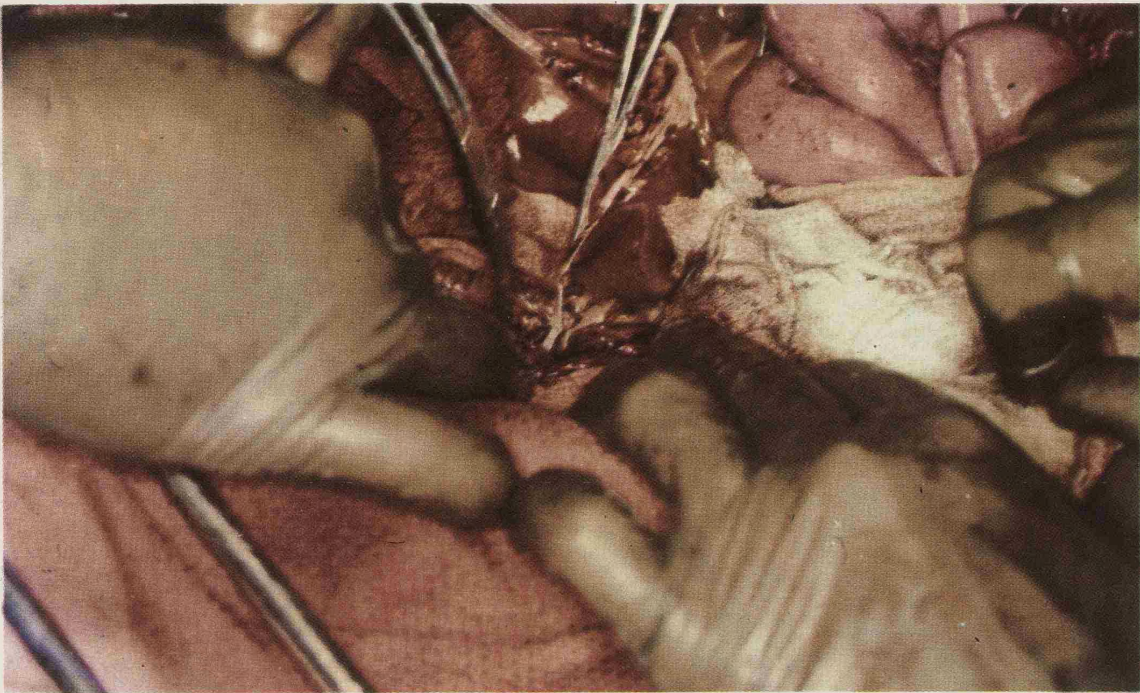


Fig. 18

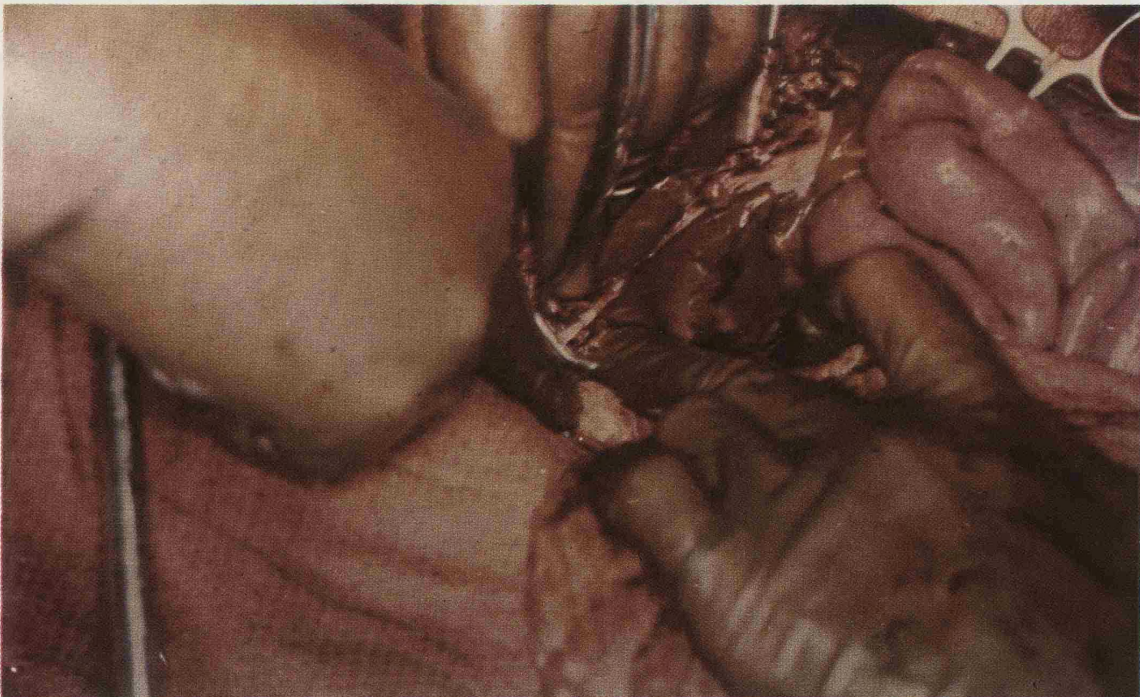


Fig. 19

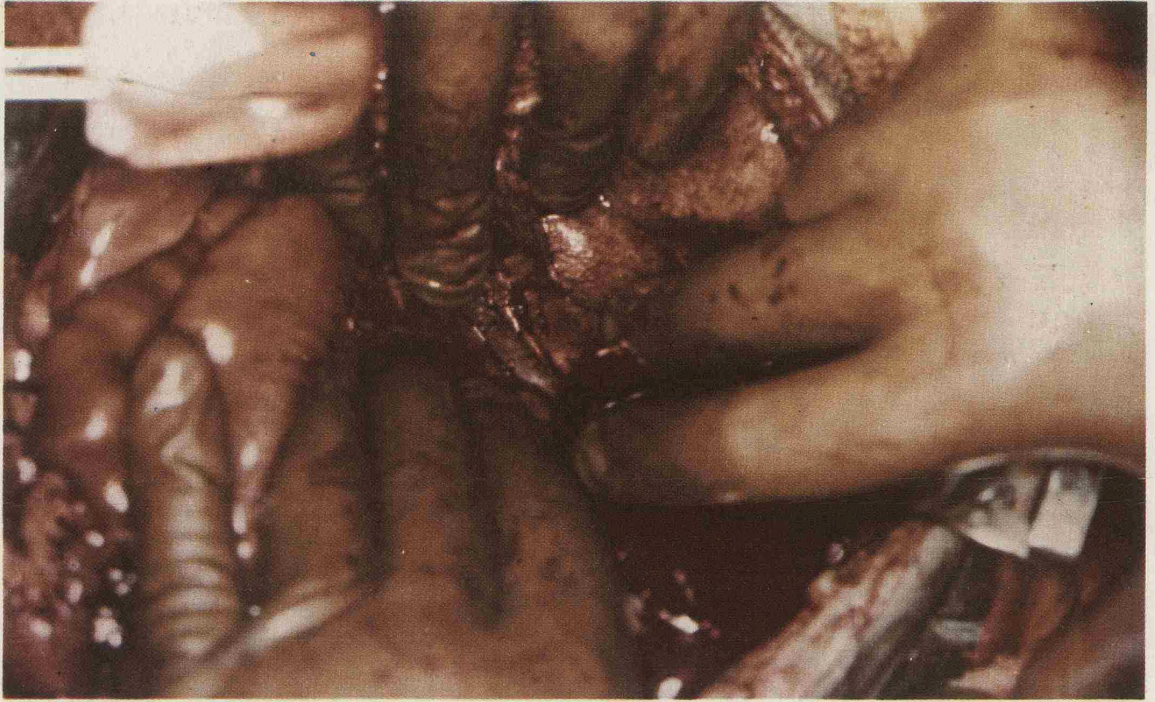


Fig. 20



Fig. 21

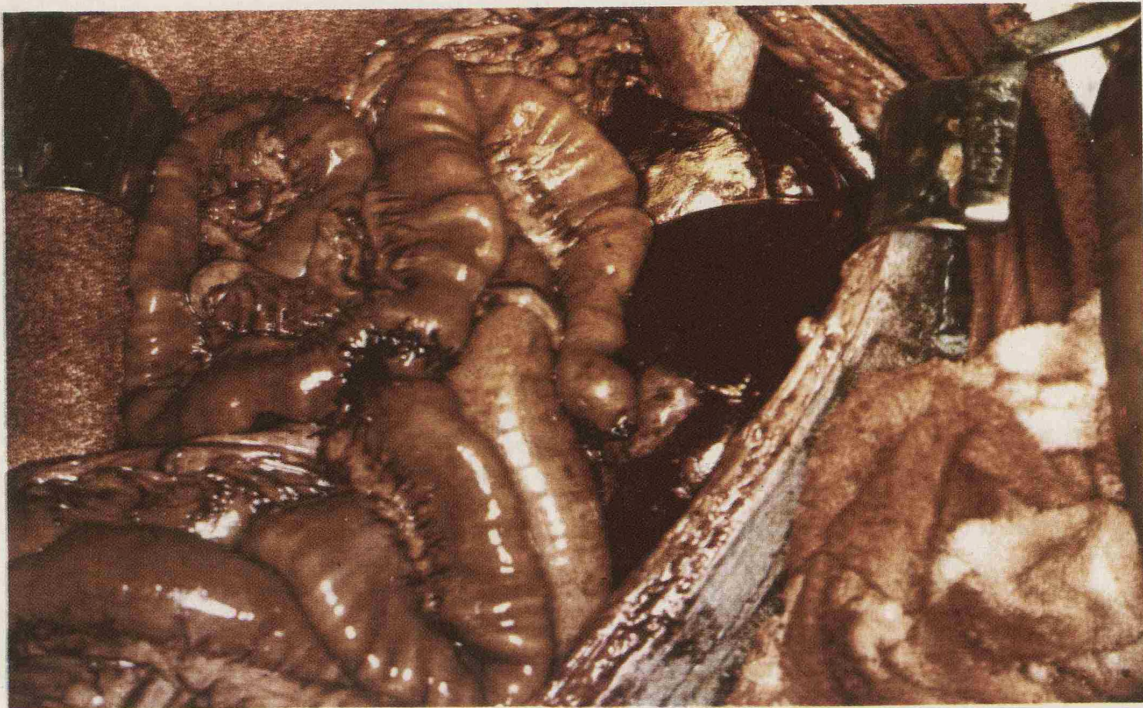


Fig. 22

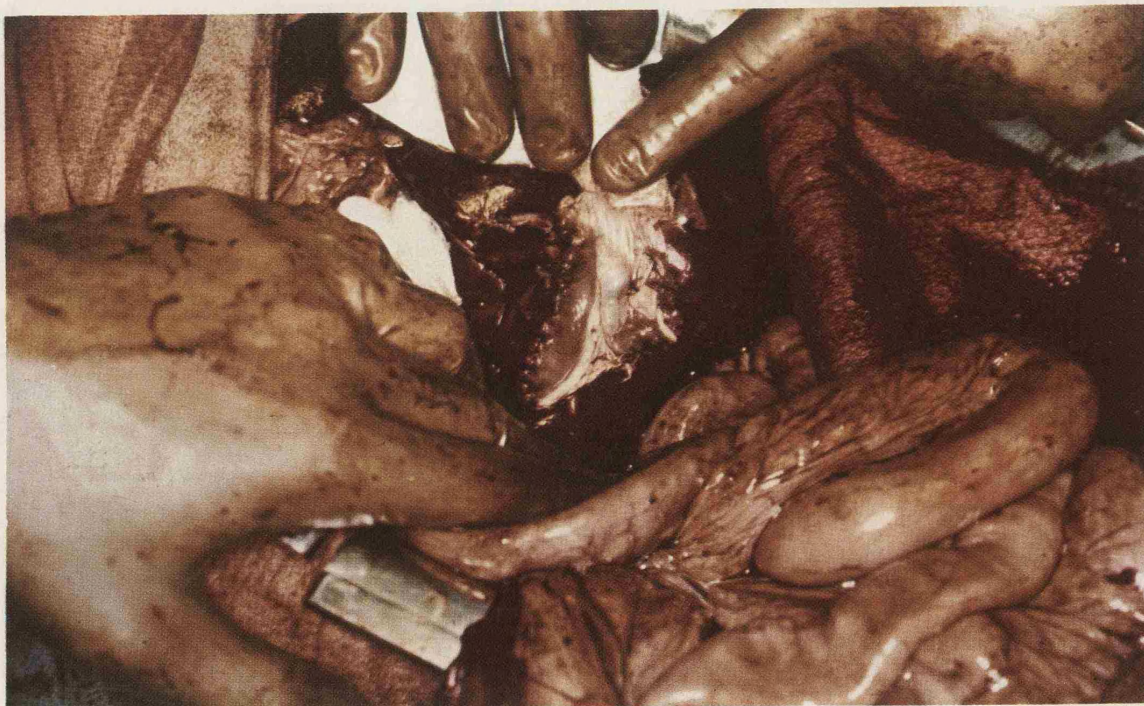


Fig. 23

Al hacer el balance de la experiencia con estos 26 primeros transplantes se podía concluir:

a) El bloqueo de salida, fenómeno típico descrito en el hígado canino isquémico, había sido una complicación mortal en más de un tercio de los casos, a pesar de la hipotermia. Con el fin de evitar tal complicación, comenzaríamos, a partir del transplante n.º 27, a utilizar perros libres de parásitos intestinales y a alcalinizar con bicarbonato la solución hipotérmica de perfusión.⁸

b) La trombosis de la porta del transplante encontrada de manera constante en las autopsias, podría indicar que la presión en la vena esplénica del receptor no era suficiente para producir un flujo portal hacia el segundo hígado. Para tratar de resolver este problema, concebimos la idea de hacer ligaduras de la porta del animal receptor cerca de su bifurcación para lograr así desviar el flujo por la vena esplénica del transplante. (Fig. 24).

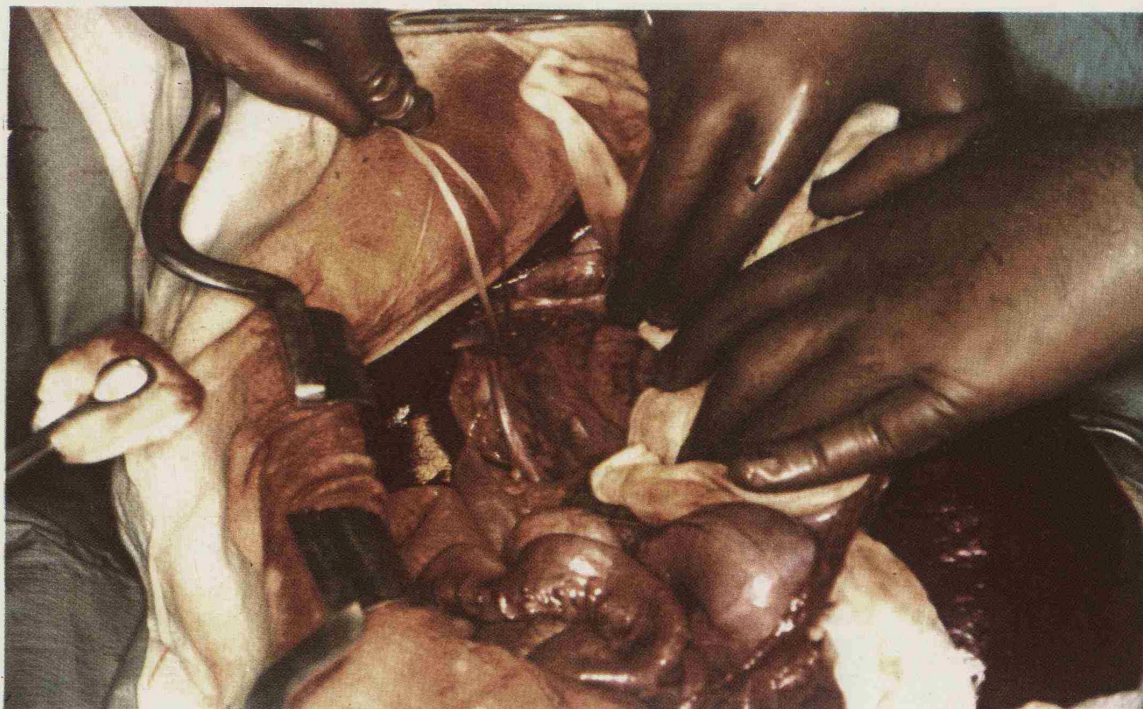


Fig. 24

CAPITULO I

REFERENCIAS.—Objetivos de nuestra investigación.—Primeros experimentos

1. MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., DICKINSON, T. C., FARIS, T. D. y STARZL, T. E.: *Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation*. Surg. Ginecol. Obstet. 121 : 17, 1965.
2. MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., BROWN, B. I., OTTE, J. B. y STARZL, T. E.: *The effect of partial portacaval transposition on the canine liver*. Sugery 61 : 723, 1967.
3. THOMFORD, N. R., SHORTER, R. G. y HALLENBECK, G. A.: *Homotransplantation of the canine liver*. Arch. Surg. 90 : 527, 1965.
4. MALLET-GUY, P., MICHOUPLIER, J., BERNARD, L. y IMBERT, J. C.: *Documents experimentaux sur la transplantation supplétive du foie en regimen portal*. Lyon Chirur. 62 : 481, 1966.
5. DALOZE, P. M., HUGUET, C., PORTER, K. A. y STARZL, T. E.: *Auxiliary homotransplantation of the canine liver with the use of a «reverse» Welch technique*. Surgery, 64 : 934-9, 1968.
6. HALGRIMSON, C. G., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., PORTER, K. A., PETERS, G. N. y STARZL, T. E.: *Auxiliary liver transplantation: Effect of Host Portacaval shunt*. Arch. Surg. 93 : 107, 1966.
7. VAN DER HEYDE, M. N., SCHALM, L. y VINK, M.: *The role of functional competition in auxiliary liver transplantation*. Transplantation 5 : 78, 1967.
8. EISEMAN, B., KNIPE, P., KOH, Y., NORMELL, L. y SPENCER, F. C.: *Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver*. Ann. Surg. 157 : 532, 1963.

CAPITULO II

SEGUNDA SERIE DE EXPERIMENTOS

A partir del transplante n.º 27 comenzamos a intentar obtener supervivencias prolongadas, e incluimos en el protocolo los puntos siguientes:

a) Utilización de perros adecuados, vacunados y libres de parásitos.

b) Dos días antes de la intervención administración al perro receptor de:

Azatioprina 4 mg. por Kg. de peso. Penicilina retardada 1 millón de unidades.

c) Un día antes de la intervención receptor y donante en ayunas a partir del mediodía. Receptor, azatioprina 4 mg. por Kg. de peso.

d) Día de la intervención: ambos perros. Anestesia: Sernylan 1 ml. intramuscular. Atropina 0,4 mg. intramuscular. Diambutal 1 ml. intravenoso por cada 3 Kg. Intubación endotraqueal conectada a respirador Howard. Flaxedil 0,5 ml. cuando necesario.

e) Canalización de carótida del receptor con control de presiones arteriales.

f) Una vez terminadas todas las anastomosis del transplante, toma de presiones en el territorio porta y si necesario ligaduras parciales o totales para dirigir el flujo portal hacia el transplante.

g) Al final de la intervención: azatioprina 8 mg. por Kg. de peso. Ampicilina 250 mg. i.v.

h) En el postoperatorio inmunosupresión con azatioprina y antibioterapia según evolución.

Realizamos con la técnica y protocolos descritos los transplantes del n.º 27 al n.º 80, es decir, otros 54 transplantes con los resultados siguientes:

21 perros vivieron más de 48 horas.

16 perros vivieron 7 días o más.

6 perros vivieron 2 semanas o más.

2 perros vivieron más de 2 meses.

En ocho perros de los que vivieron más de una semana realizamos gammagrafías hepáticas inyectando dosis de 50 microcurios de Au^{198} para estudiar la captación isotópica del transplante, con los siguientes resultados:

En uno de los perros la captación del transplante era nula en el día octavo después de la intervención, muriendo el animal en el día noveno, y comprobándose en la autopsia una peritonitis con necrosis del transplante y trombosis de las anastomosis arterial y portal. En los siete restantes pudo comprobarse mayor o menor captación isotópica del transplante en gammagrafías realizadas entre los días 5.º y 113.º del postoperatorio. (Figs. 25, 26, 27 y 28).

En los animales con supervivencias más largas realizamos gammagrafías hepáticas con diferentes isótopos e hicimos una observación que consideramos puede tener interés: **Algunos de los transplantes dejaban de captar el Au^{198} que como se sabe es fijado por las células de Kupffer y sin embargo continuaba captando el Rosa Bengala I^{131} cuya fijación se efectúa en el hepatocito.**

No encontramos en la literatura de los estudios isotópicos de transplantes hepáticos^{1 2 3} ninguna mención de tal hecho, que en principio sugiere una mejor conservación en el transplante de la función del hepatocito que la de las células de Kupffer. El hecho de que los antígenos de histocompatibilidad abundan sobre todo en las células del sistema reticuloendotelial^{4 5 6} sería una buena explicación para el fenómeno que

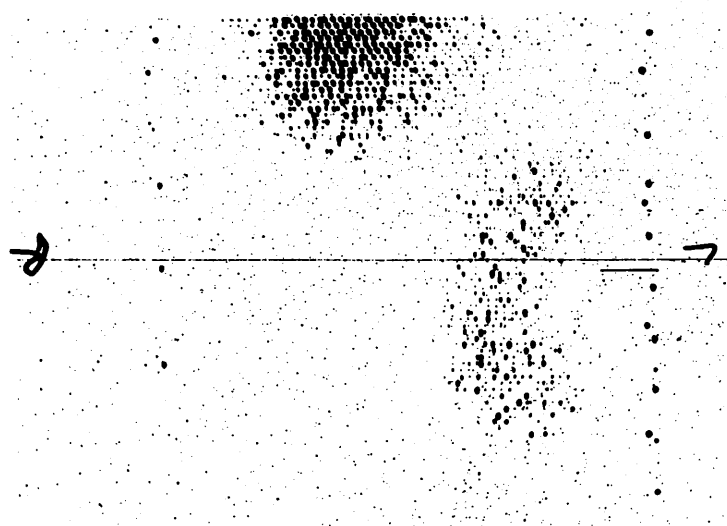


Fig. 25
Gammagrafía abdominal
30 minutos después de la inyección
i.v. de 50 μ c de Au^{198}
Perro n.º 45. 5.º día postransplante

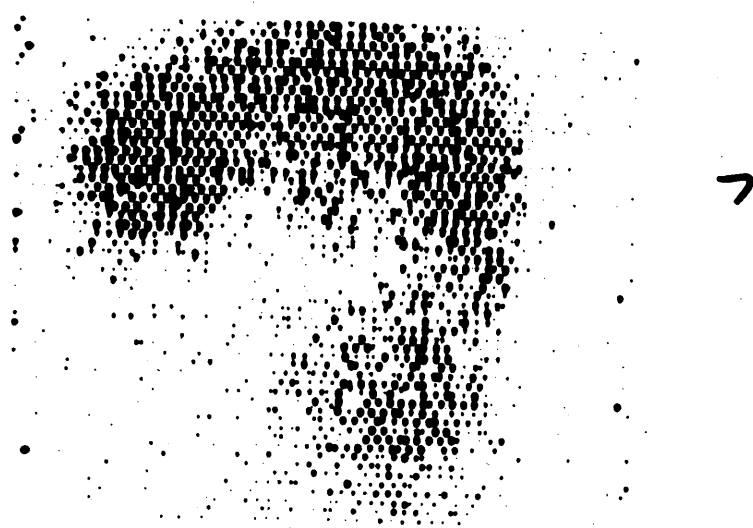


Fig. 26
Gammagrafía abdominal
30 minutos después de la inyección
i.v. de 50 μ c de Au^{198}
Perro n.º 35. 14.º día postransplante



Fig. 27
Gammaografía abdominal
30 minutos después de la inyección
i. v. de $50 \mu\text{c}$ de Au^{198}
Perro n.º 62. 7.º día postransplante

observamos. **Las células de Kupffer sufrirían un rechazo más intenso y serían destruidas con mayor premura.**

También apoya esta interpretación el hecho de que, mediante análisis del sexo cromosómico, PORTER ha podido comprobar la destrucción de las células de Kupffer y su substitución por otras células análogas provenientes del receptor, en pacientes de STARZL, con supervivencia prolongada después de trasplantes ortotópicos provenientes de individuos de otro sexo.⁷

Basándonos, pues, en nuestras observaciones y en los hechos que acabamos de comentar, cabe pensar que las gammagrafías seriadas con isótopos de fijación diferente pueden ser de utilidad en el siempre difícil diagnóstico de las crisis de rechazo y en la valoración de la función del transplante.

Practicamos autopsia a todos los animales con los hallazgos siguientes:

En los 33 perros que murieron durante las primeras 48 horas que siguieron al transplante, las causas de muerte habían sido:

En 1, broncoaspiración.

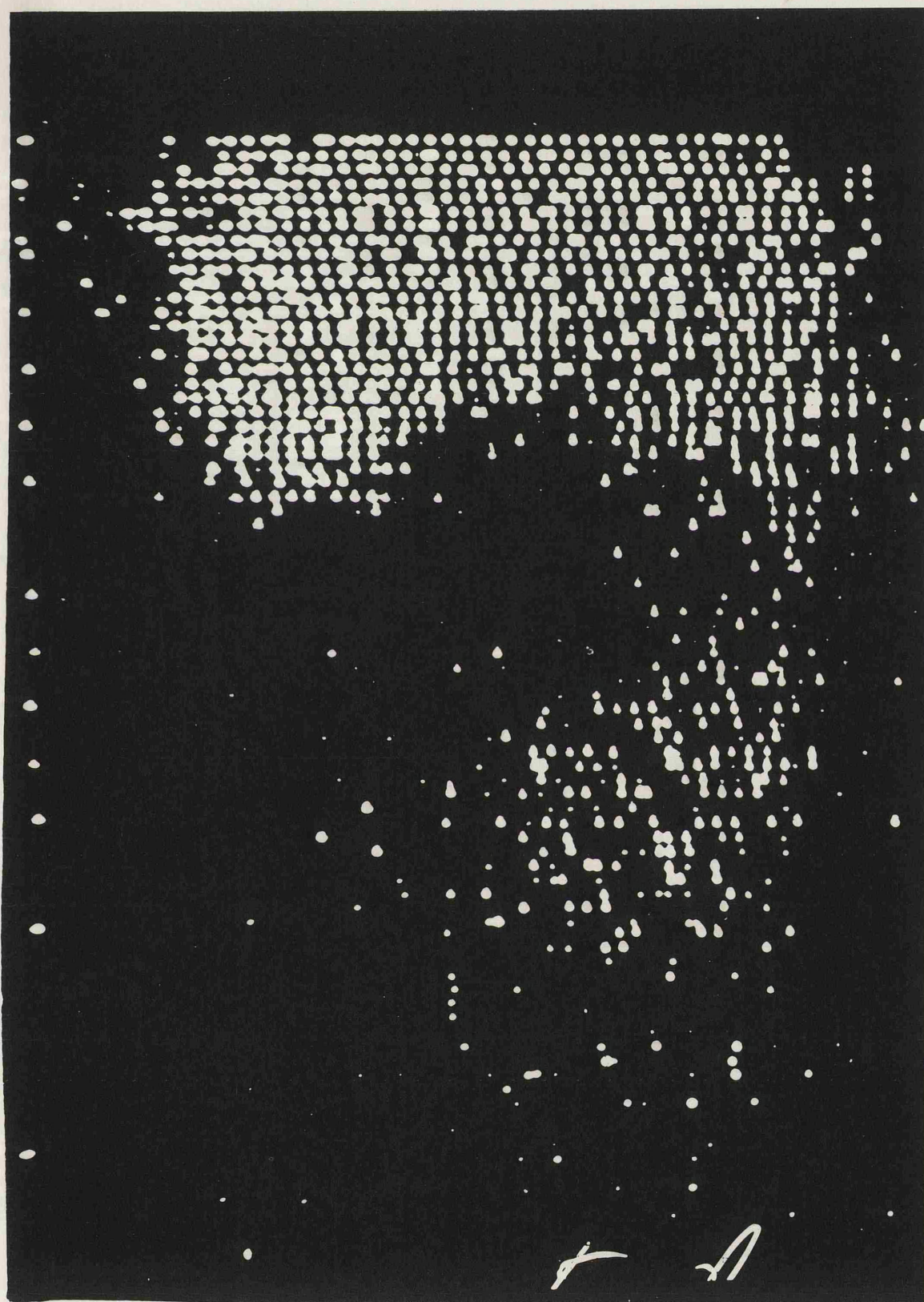


Fig. 28
Gammagrafía abdominal
30 minutos después de inyección
i.v. de $50 \mu\text{c } \text{I}^{131}$ (rosa bengala)
Perro n.º 58. 113 día postransplante

En 1, reacción transfusional evidente con hematurias, agitación, shock y muerte rápida.

En 1, neumonía masiva (había tenido una sobredosis accidental de azatioprina en el preoperatorio).

En 1, hemoperitoneo por rasgadura de la anastomosis arterial.

En 3, shock postoperatorio sin hallazgos en la autopsia que lo explicaran claramente.

En 4, obstrucciones de salida poshepáticas debidas a angulaciones o defectos técnicos de la anastomosis de la cava del trasplante.

En 22, estasis e hipertensión venosa mesentérica, «mesenterio negro», con gran edema intestinal. En 13 de ellos la anastomosis espleno-portal era permeable; en 9 estaba trombosada.

Las causas de muerte de los cinco perros que vivieron más de 48 horas y menos de una semana, fueron:

En 1, hemorragia intraperitoneal sin origen aparente.

En 1, lesiones cerebrales secundarias a parada cardíaca intraoperatoria.

En 1, pancreatitis.

En 1, trombosis arterial y necrosis del trasplante con peritonitis secundaria.

En 1, necrosis e infestación por áscaris del trasplante.

En los 10 perros que vivieron entre 1 y 2 semanas las causas de muerte fueron:

En 2, peritonitis por fístula en la colecisto-yeyunostomía.

En 8, necrosis del trasplante con trombosis múltiples totales o parciales.

En cuatro perros que vivieron más de dos semanas y menos de dos meses las causas de muerte fueron:

En 2, neumonía.

En 1, melenas por úlcera yeyunal.

En 1, caquexia.

De los dos perros que sobrevivieron más de dos meses, uno murió en el día 66.^o seis días después de suspender el tratamiento inmunosupresor con azatioprina, encontrándose en la autopsia un transplante muy aumentado de tamaño, con anastomosis permeables pero con trombosis de las pequeñas ramas y necrosis parciales. El otro murió de neumonía a los 120 días, después de haber sido laparotomizado el día anterior para comprobar «de visu» el estado del transplante, que era sin duda alguna viable aunque presentaba una trombosis portal y una discreta atrofia (Figs. 29 y 30); la porta propia del animal estaba recanalizada por colaterales aumentadas que desembocan en el hilio portal.

Histológicamente en los perros que murieron antes de una semana las lesiones observadas en el transplante eran fundamentalmente de

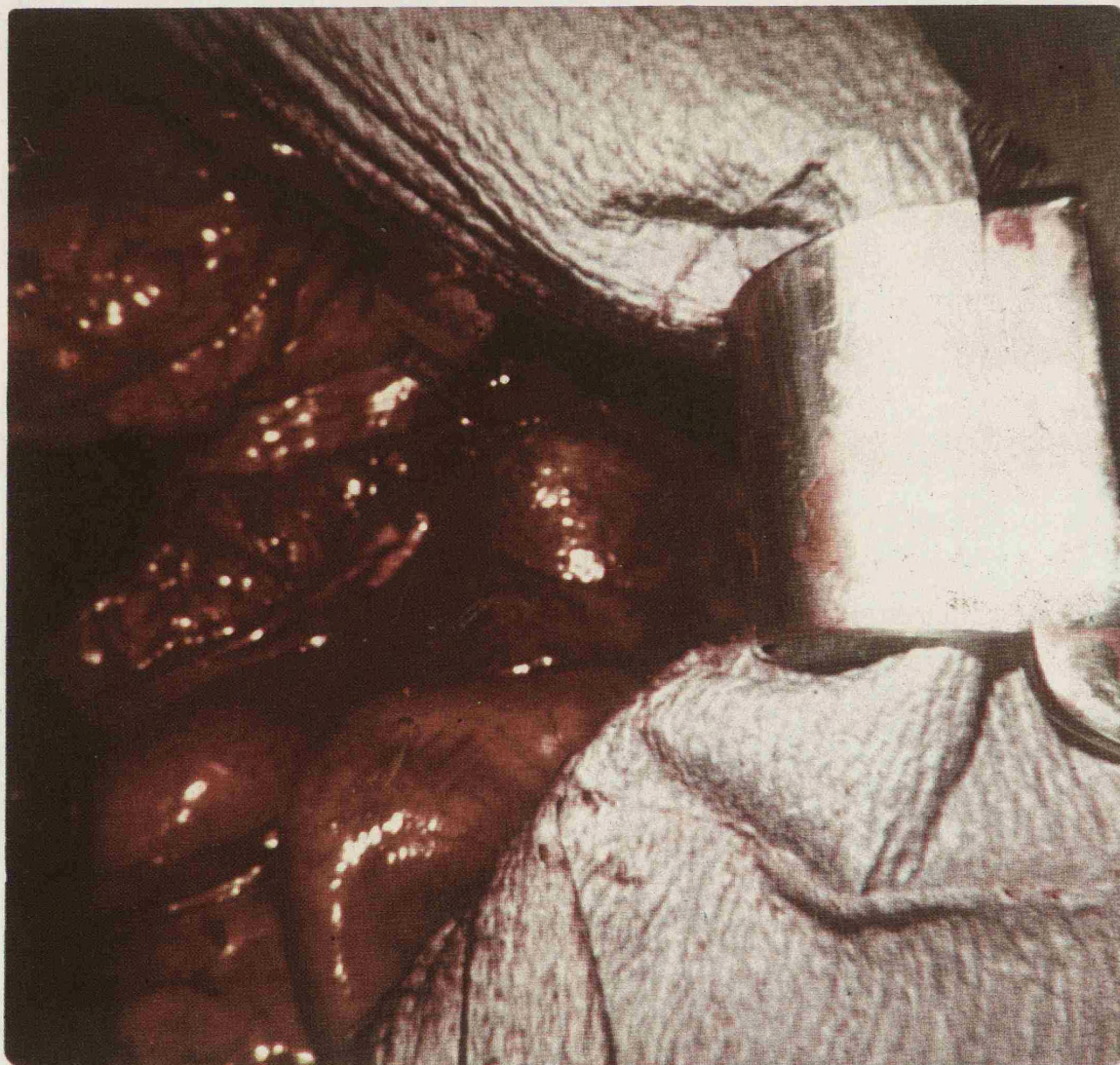


Fig. 29



Fig. 30

áreas de necrosis y edema, entre el tejido hepático viable (fig. 31) con un grado mínimo de infiltrados de mononucleares (fig. 32). En los perros con supervivencias prolongadas había un mayor grado de infiltración y de atrofia (fig. 33) y (fig. 34) ocasionalmente imágenes de proliferación ductal (Fig. 35). En el hígado propio de los animales observamos lesiones atróficas y de trombosis portal (fig. 36), (fig. 37) y (fig. 38).

Analizando los resultados obtenidos en esta serie de 54 perros, llegamos a las conclusiones siguientes:

1. El bloqueo de salida había dejado de constituir un problema. La alcalinización de la perfusión hipotérmica y la reducción del tiempo de isquemia que en esta serie había oscilado entre 39 y 62 mi-

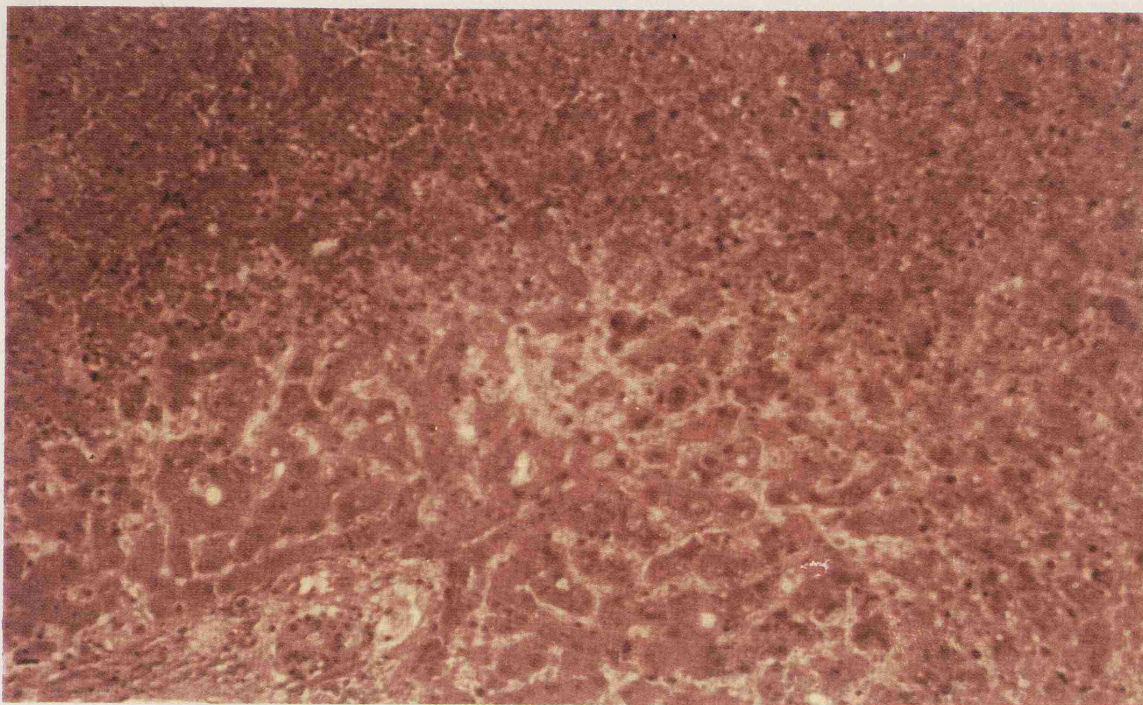


Fig. 31

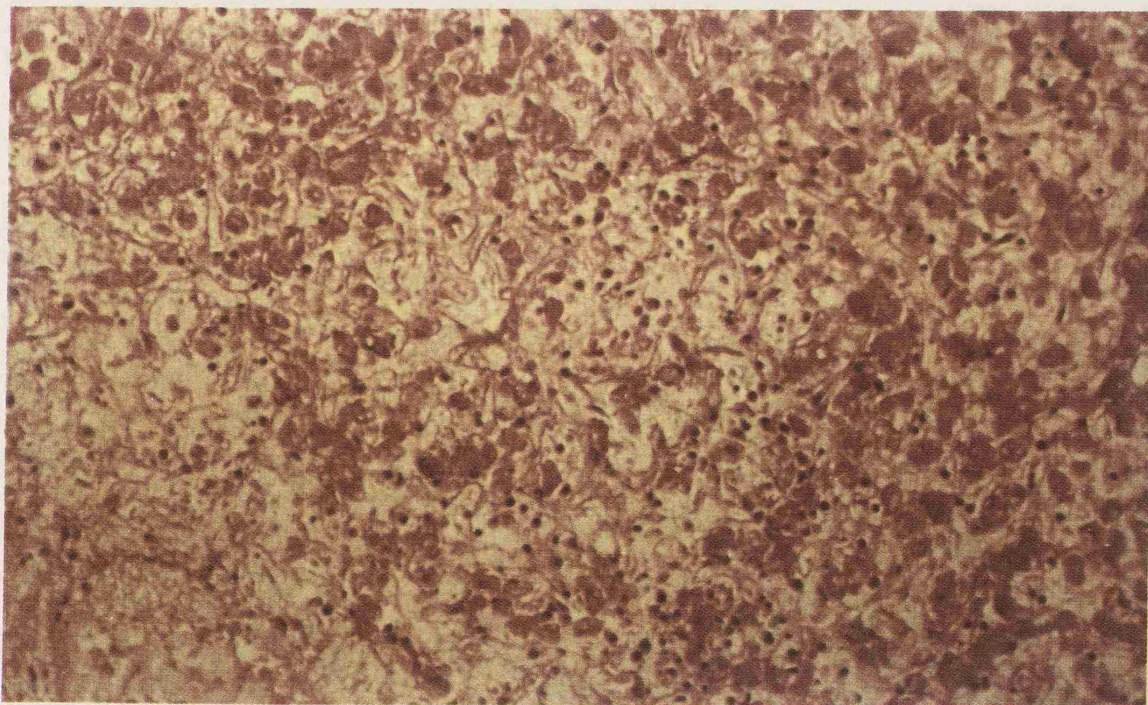


Fig. 32

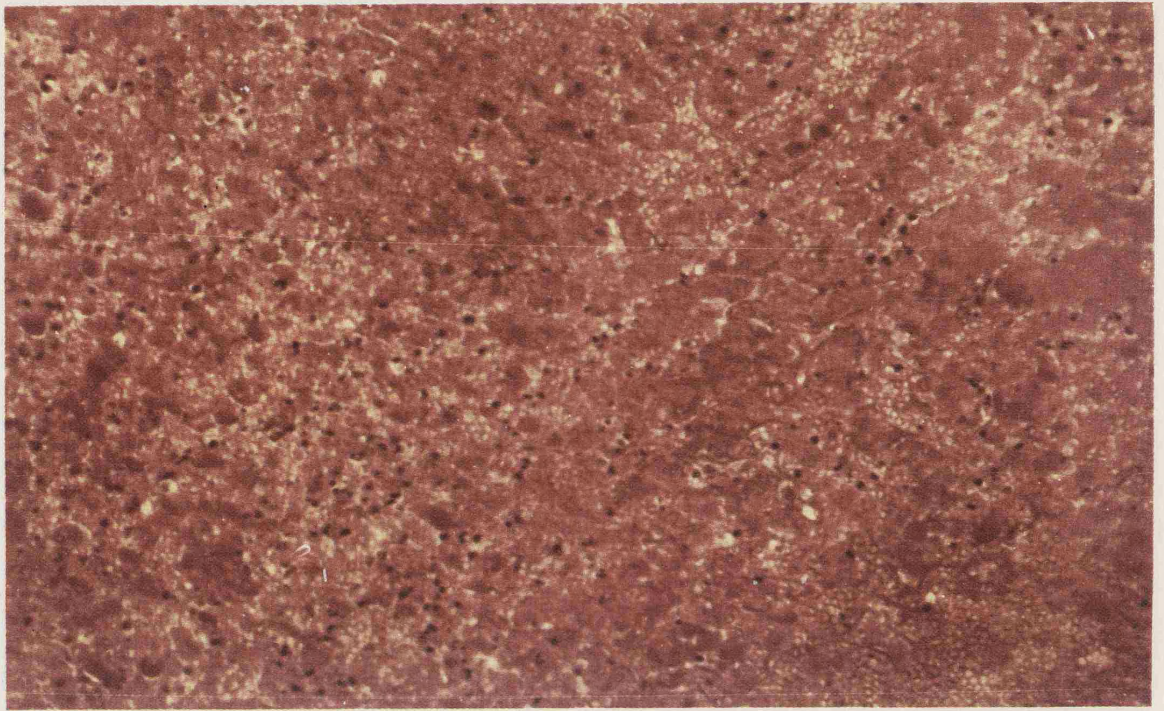


Fig. 33

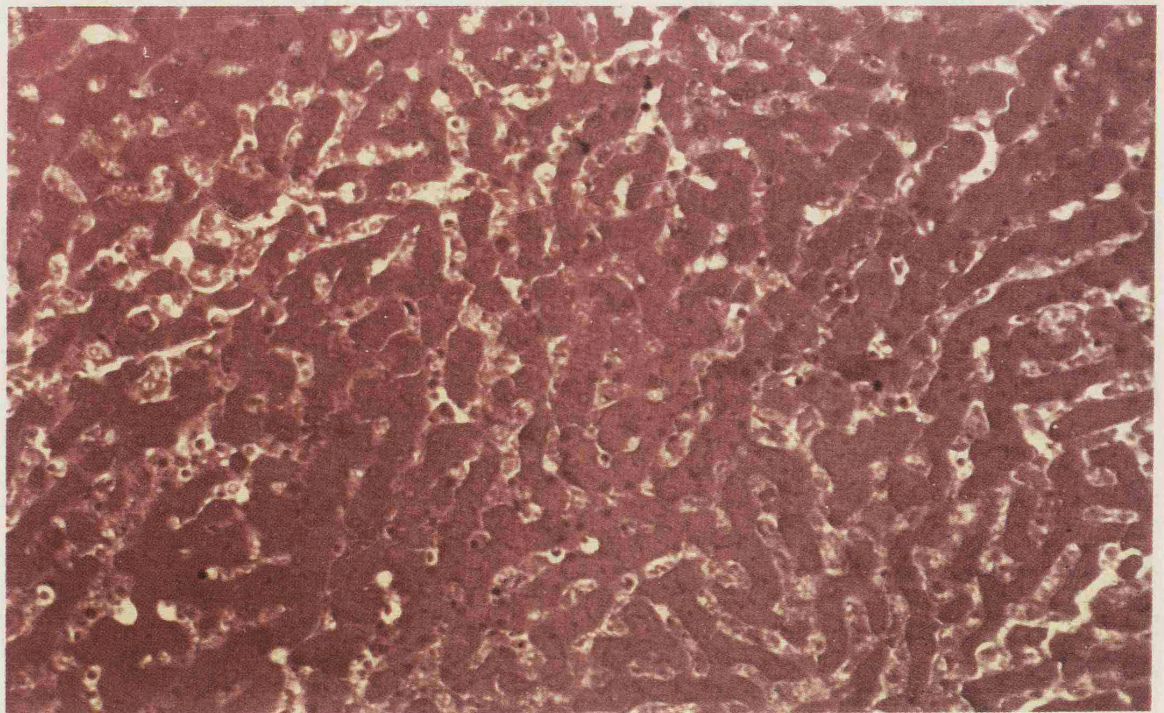


Fig. 34

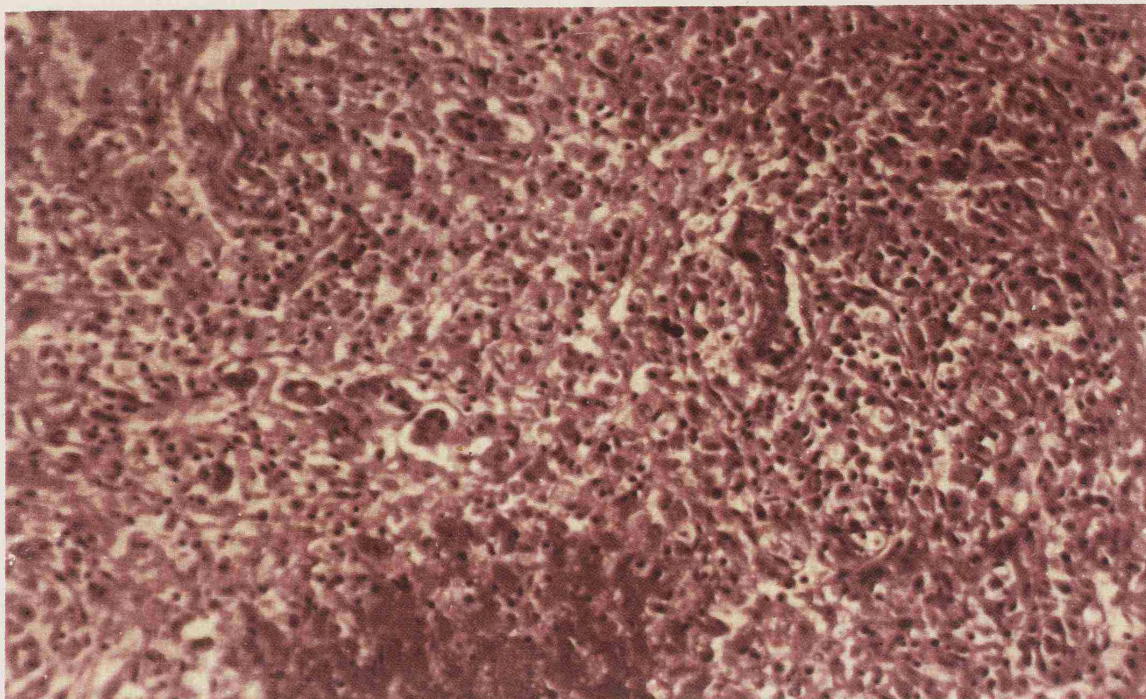


Fig. 35

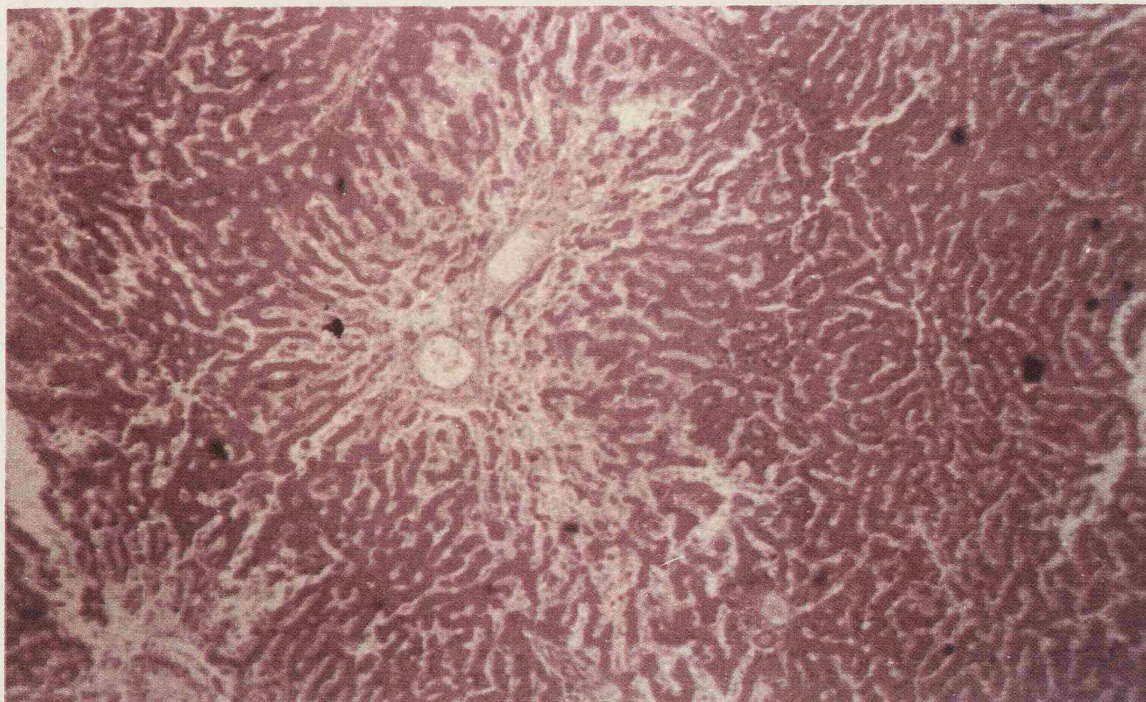


Fig. 36

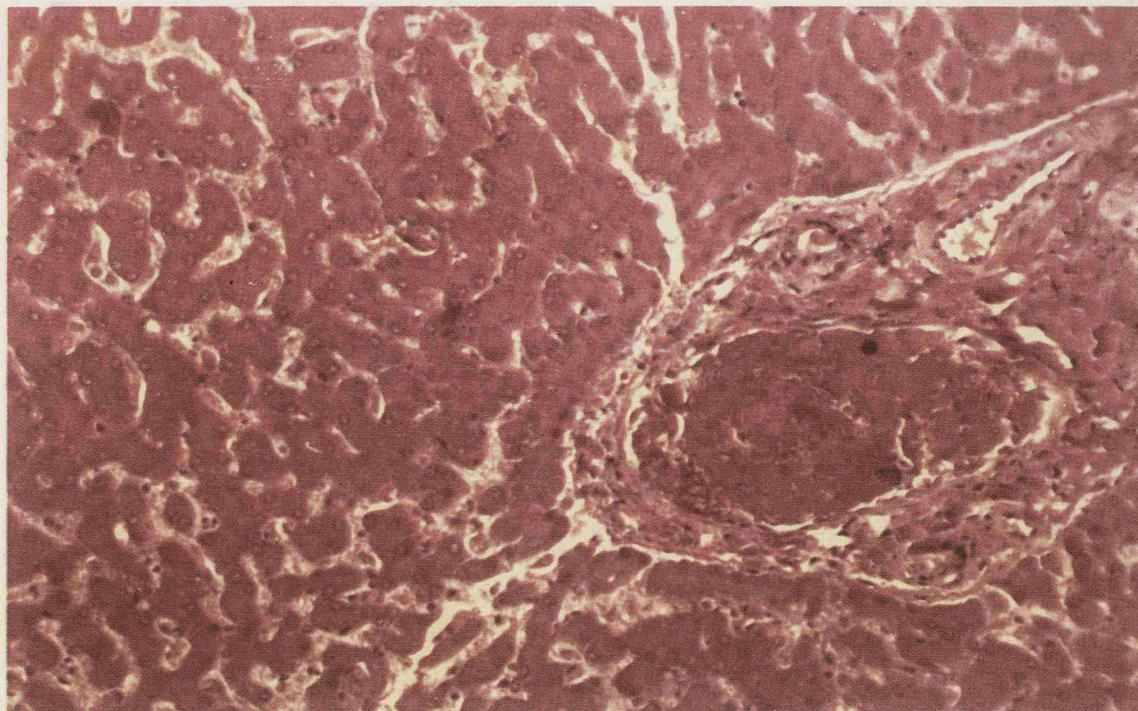


Fig. 37

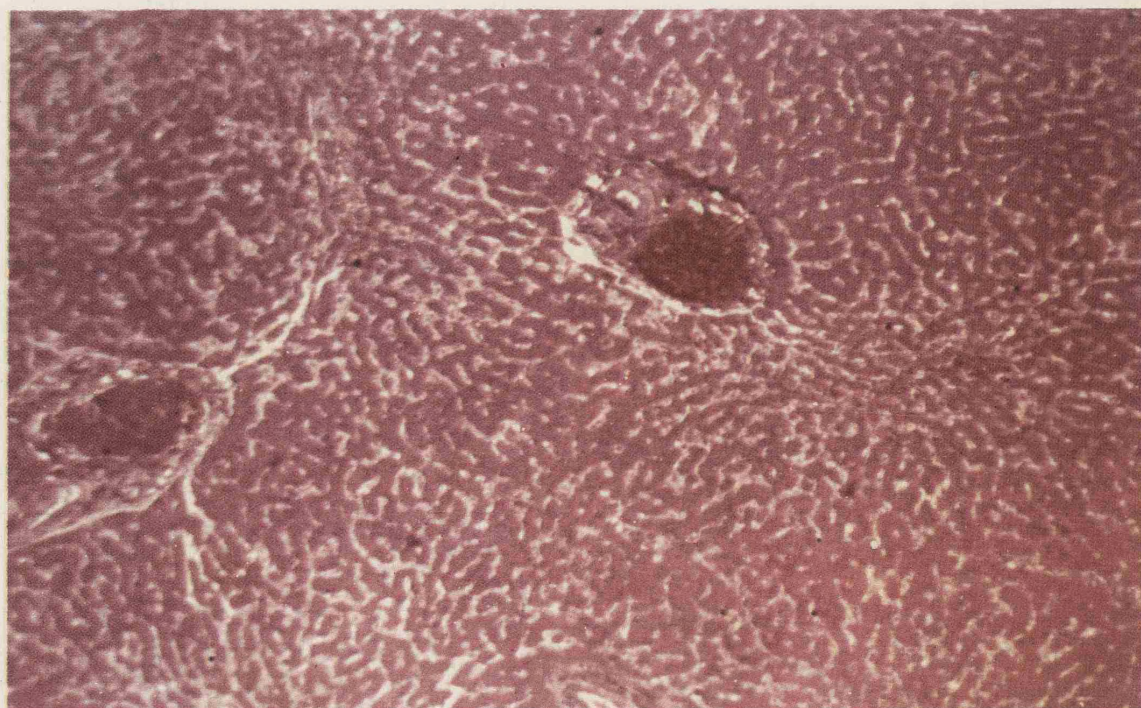


Fig. 38

nutos, junto a la utilización de perros libres de parásitos intestinales, habían sido sin duda los factores claves de la solución.

2. El problema técnico principal radicaba en establecer un flujo portal adecuado al transplante, sin producir una presión excesiva del sistema porta del animal receptor.

Efectivamente, todos los animales en los que la presión portal medida al final de la intervención era superior a 24 cm. de H₂O, murieron antes de las 24 horas con un cuadro típico de shock progresivo, edema del tracto digestivo y ascitis hemorrágica con «mesenterio negro».

3. La utilización de los vasos esplénicos para vascularizar el transplante era poco práctica por dos motivos fundamentales:

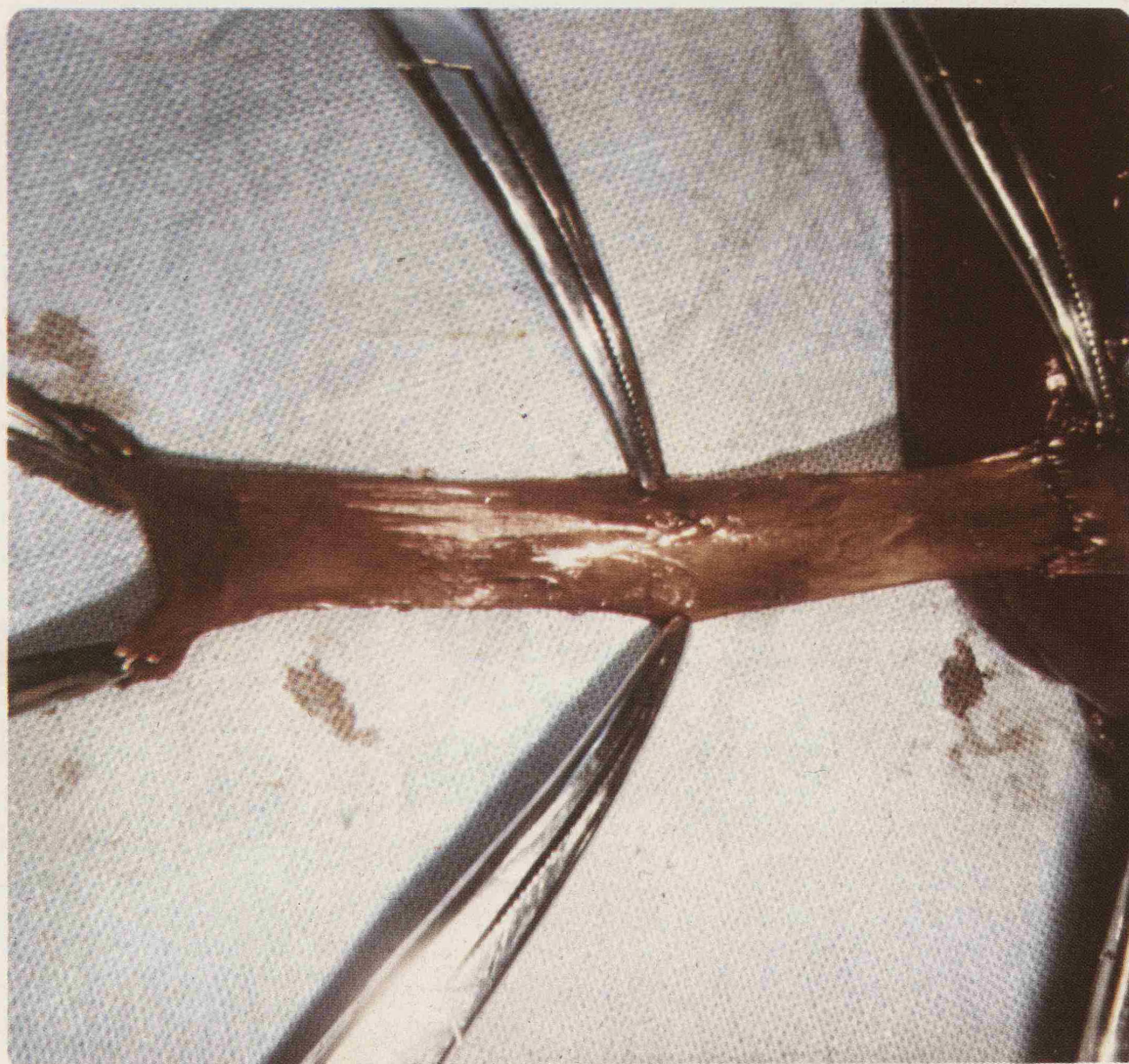


Fig. 39

Comprobación en la autopsia de la existencia de válvulas (en el centro señaladas con dos pinzas) en la vena esplénica del receptor. Más a la derecha se aprecia la anastomosis espleno-portal.

a) La disección de la arteria y vena esplénicas era muy laboriosa, necesitándose ligar numerosas ramas pancreáticas con lo que se prolongaba el tiempo de la intervención, provocándose además en algún caso pancreatitis isquémicas.

b) La unión espleno-portal se hace en el perro con un ángulo tal que resulta difícil la corriente retrógrada hacia el bazo, **existiendo incluso en algunos casos válvulas que la impiden totalmente, como pudimos demostrar en alguno de nuestros perros.** (Fig. 39).

4. La evaluación de la función del transplante era difícil de llevar a cabo, permaneciendo la del propio hígado del animal. Únicamente las gammagrafías podían dar una idea de la función pero su práctica exigía anestias repetidas, que los animales toleraban mal.

5. Era necesario disponer de algún método que permitiese apreciar el flujo portal «in vivo», pues aunque en la autopsia podrían encontrarse en ocasiones trombosis de la porta del propio hígado o del transplante, muchas veces era difícil de afirmar sobre si eran completas o sobre su momento de producción.

CAPITULO II

REFERENCIAS.—Segunda serie de experimentos

1. LEGER, L., MARCENAC, N., MATHE, G., PATEL, J. C., NEVEUX, J. Y. CHAPUIS, Y., LENRIOT, J. P., TUBIANA, M., LEROY, G., LEMAIGRE, G. y FRENOY, P.: *Etat actuel de notre expérience de la transplantation hépatique chez l'animal*. Mem. Acad. Chir. (París) 91 : 289, 1965.
2. FARIS, T. D., DICKHAUS, A. J., MARCHIORO, T. L. y STARZL, T. E.: *Liver radioisotope scanning in auxiliary hepatic homografts*. Surg. Gynecol. Obstet. 123 : 1.261, 1966.
3. GROTH, C. G., BROWN, D. V., CLEAVELAND, J. D., CORDES, D. J., BRETTSCHEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Radioisotope scanning in experimental and clinical orthotopic liver transplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 127 : 808, 1968.
4. PIZARRO, O., HOECKER, G., RUBINSTEIN, P. y RAMOS, A.: *The distribution in the tissues and the development of H-2 antigens of the mouse*. Proc. Nat. Acad. Sc. 47 : 1.900, 1961.
5. BASCH, R. S. y STETSON, Ch. A.: *Quantitative studies on histocompatibility antigens of the mouse*. Transpl. 1 : 469, 1963.
6. HEBERMAN, R. y STETSON, Ch. A.: *The expression of histocompatibility on cellular and subcellular membranes*. Jour. Exper. Med. 121 : 533, 1965.
7. PORTER, K. A.: *Pathology of the orthotopic homograft and heterograft*. En Starzl T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto, 1969.

CAPITULO III

TERCERA SERIE DE EXPERIMENTOS

Llegados a la situación expuesta en las conclusiones del capítulo anterior, decidimos cambiar nuestro modelo experimental con los fines siguientes:

- a) Poder evaluar bioquímicamente la función del trasplante.
- b) Proporcionar al sistema porta del trasplante el aporte sanguíneo más adecuado en cantidad y calidad.

BEAUDOIN y col.¹ habían señalado en 1968 que la ligadura del colédoco del animal futuro receptor, dos semanas antes de la realización de un trasplante hepático heterotópico, constituían un método útil para evaluar la función del hígado auxiliar, y dada su aparente sencillez decidimos llevarlo a cabo.

Realizamos una serie de controles, comprobando que el valor medio de la bilirrubinemia total alcanzaba a las dos semanas de colestectomía, ligadura y sección del colédoco, cifras de 7 mg. %, y que los perros reintervenidos al cabo de este tiempo estaban en precarias condiciones, con pérdidas de peso que oscilan entre 2 y 4 Kg., ascitis, sepsis e insuficiencia hepática. Pudimos comprobar también que muchos de estos perros desarrollaban úlceras duodenales, frecuentemente hemorrágicas, lo cual nos decidió a asociar a la ligadura biliar, vagotomía y gastroyeyunostomía.

Teniendo presente todos los factores que acabamos de mencionar establecimos el siguiente protocolo:

Día 0.—Intervención del futuro receptor: Biopsia hepática, colecistectomía, ligadura y sección del colédoco, vagotomía y gastro-yeyunostomía. Se inicia tratamiento antibiótico con penicilina retardada y ampicilina.

En la primera semana.—Controles bioquímicos de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinemia total y directa.

En la segunda semana.—Repetición de los controles bioquímicos. Administración de 1 ml. intramuscular diario de vitamina K durante los cuatro días previos al trasplante.

En el día del trasplante.—Anestesia del donante y del receptor como en los experimentos anteriores pero administrando al donante por vía intravenosa la solución siguiente:

- Suero fisiológico 500 ml.
- Fenoxibenzamina 2,5 mg./Kg.
- Cloropromacina 3 mg./Kg.
- Prednisona 5 mg.

solución que para mejorar la perfusión hepática y estabilizar las membranas de los lisosomas, habían preconizado por entonces FONKALSRUD.² Antes de iniciar la intervención, transfusión al receptor de 500 ml. de sangre fresca. Inmediatamente de abierto el abdomen toma de biopsia hepática. Aunque seguimos realizando la perfusión del trasplante con la misma técnica y temperatura de nuestros experimentos anteriores, basándonos en los trabajos de ABOUNA,³ a la solución glucosalina y bicarbonatada añadimos por cada 1.000 ml.:

- Sulfato de magnesio 12 mEq.
- Cloruro potásico 28 mEq.
- Cloruro cálcio 4 mEq.
- Insulina 10 u.
- Procaína 200 mg.
- Heparina 50 mg.

En lo que respecta a posición y modo de vascularización decidimos colocar el trasplante verticalizado en el hemiabdomen derecho, proporcionándole irrigación arterial mediante anastomosis término-terminal de una arteria ilíaca con el tronco celíaco del trasplante, y asegurando el drenaje venoso mediante anastomosis término-lateral del seg-

mento cava infrarrenal del receptor. En cuanto al modo de irrigación portal realizamos tres tipos diferentes de revascularización: en el tipo I, utilizamos todo el aporte de la vena ilíaca derecha seccionándola al ras de la cava y anastomosándola en término-terminal con la porta del transplante, y asociando a ello una anastomosis porto-cava del receptor. (Fig. 40). Como está representado en la figura, en este tipo de experimento nos pareció importante utilizar la arteria ilíaca izquierda como vía de aporte arterial para no mermar flujo por la vena ilíaca derecha, utilizada para irrigar la porta del transplante.

También durante las primeras intervenciones de evaluación de la técnica comprobamos la necesidad de ligar todas las venas colaterales ilíacas y lumbares derechas, para asegurar una circulación hepato-peta. (Figs. 41 y 42). En el tipo II, después de practicar una anastomosis

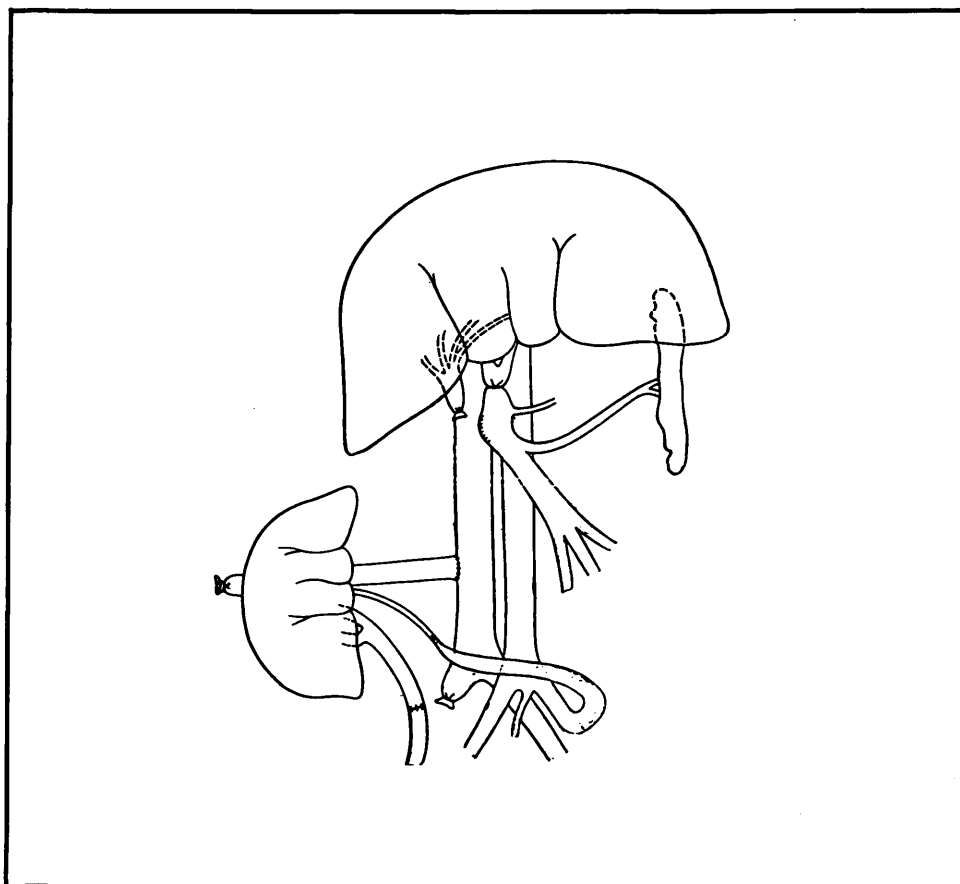


Fig. 40

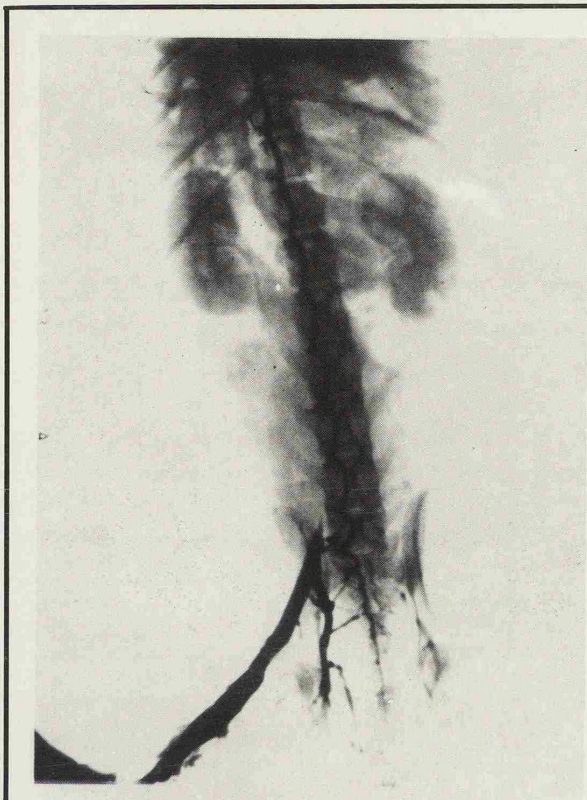


Fig. 41
Flebografía postoperatoria de un trans-
plante del tipo I en la que se ve la falta de
aflujo portal al transplante al desviarse la
corriente iliaca hacia colaterales lumbares

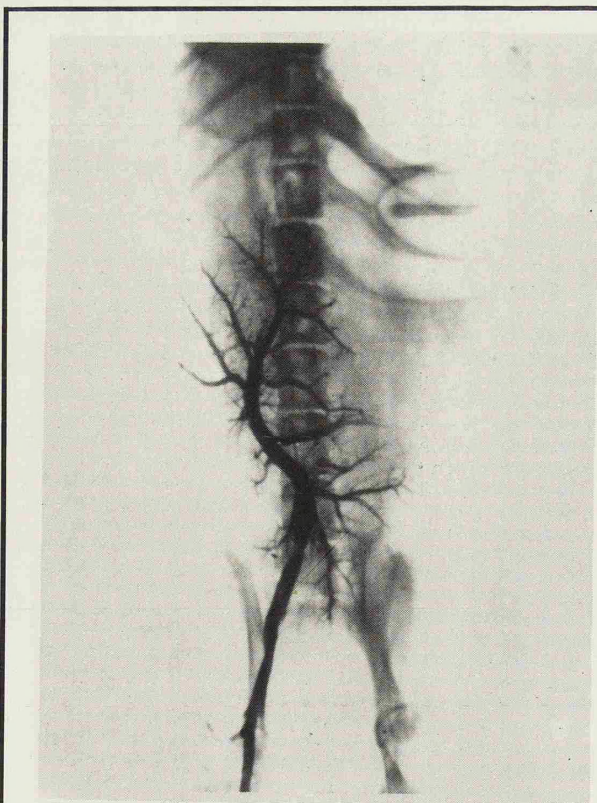


Fig. 42
Flebografía postoperatoria de un trans-
plante del tipo I en el que se ligaron las
colaterales iliaco-lumbares. Buen flujo portal
al transplante

mesentérico-cava termino-lateral, utilizábamos el lado portal de la sección para anastomosarlo en término-terminal a la porta del transplante, derivando hacia él la sangre venosa del territorio gastro-duodeno-pancreato-esplénico mediante ligadura de la porta del receptor a nivel de su bifurcación. (Fig. 43).

En el tipo III se ligaba la vena mesentérica común al mismo nivel que en el tipo II, pero era el cabo proximal el que se anastomosaba en término-terminal a la porta del transplante que recibía así toda la sangre venosa de origen mesentérico. (Fig. 44). Para evitar el estasis y la hipertensión venosa en el territorio intestinal, tan mal tolerados por el perro, durante el tiempo de clampaje venoso clampábamos también la arteria mesentérica, la cual desclampábamos antes de finalizar la anastomosis venosa a cuyo través dejábamos sangrar unos 100 ml. antes de permitir el paso de la sangre al transplante. Consideramos de suma importancia esta maniobra para evitar el aflujo al transplante de sangre acidótica, capaz por sí sola de provocar un «bloqueo de salida».

Drenaje biliar mediante colecisto-duodenostomía.

Al final de la intervención realizamos en todos los tipos de trasplantes portografías mediante inyección de 30 ml. de yotalamato de sodio en una rama venosa afluyente al sistema portal.

En el postoperatorio.—Se continúa con el tratamiento antibiótico asociando tetraciclinas a las penicilinas. Inmunosupresión con azatioprina en dosis diarias entre 2 y 8 mg./Kg., comenzando dos días antes del transplante; y prednisona 3 mg./Kg. en el día del transplante y en dosis decrecientes durante seis días. Recuento diario de hematíes y leucocitos, y tres veces por semana controles bioquímicos, incluyendo bilirrubinemia, transaminasas y fosfatasa alcalina. En los perros de supervivencia superior a cuatro semanas, biopsias periódicas del transplante a cielo abierto.

En la autopsia.—Revisión de las cavidades abdominal y torácica, intentando aclarar las causas de muerte. Revisión de las anastomosis operatorias, registrando ausencia o presencia de trombosis vasculares y eficiencia de las ligaduras y anastomosis biliares. Pesaje del hígado propio del animal y del transplantado con tomas de ambos para estudio histológico.

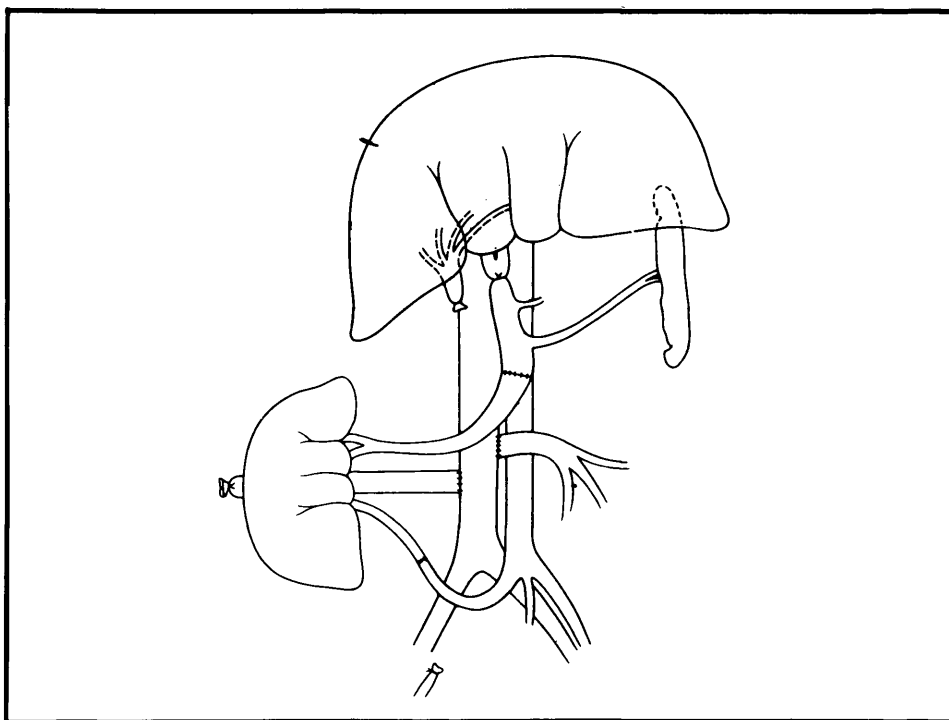


Fig. 43

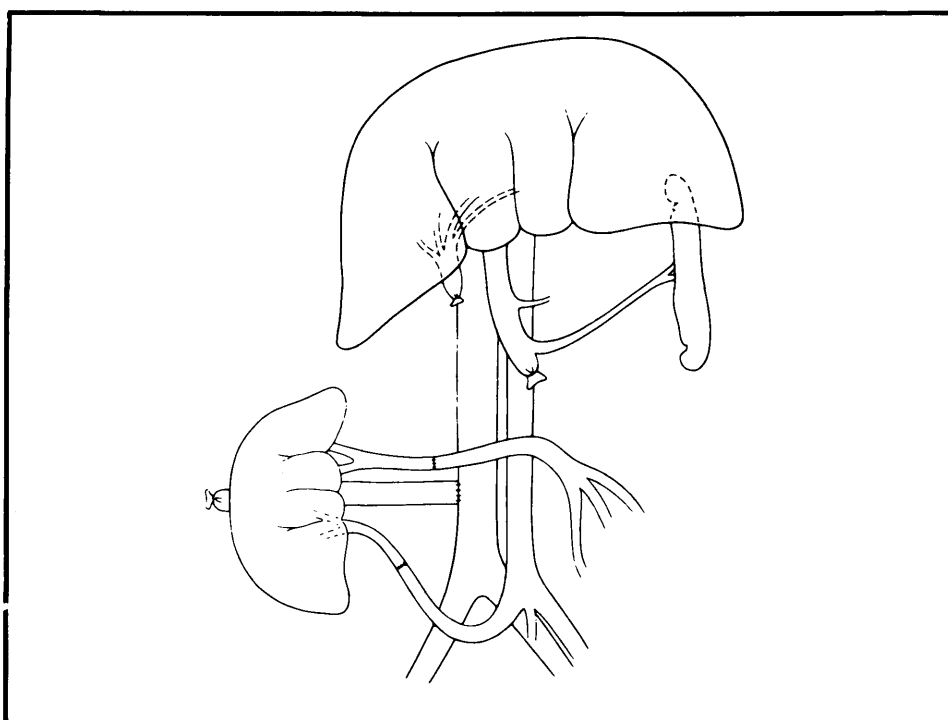


Fig. 44

MATERIALES

En 42 perros que pesaron entre 13 y 22 Kg. llevamos a cabo la mencionada preparación con ligadura biliar, colecistectomía, vagotomía y gastroyeyunostomía, realizando a las dos semanas uno de los tipos de intervenciones descritas o una intervención de control, con lo que establecimos los siguientes grupos:

Grupo I: Compuesto por 10 animales en los que efectuamos el tipo I de vascularización portal.

Grupo II: Compuesto por 10 animales en los que efectuamos el tipo II de vascularización portal.

Grupo III: Compuesto por 15 animales en los que efectuamos el tipo III de vascularización portal.

Grupo IV: Compuesto por 2 animales en los que realizamos el tipo III de vascularización portal, pero en el que los donantes eran hijos de las madres receptoras del transplante.

Controles: Compuesto por 5 animales en los que en lugar del transplante se practicó una anastomosis posto-cava.

RESULTADOS

a) Radiografías postoperatorias

El control flebográfico en el postoperatorio inmediato nos permitió registrar el aspecto de la revascularización portal del transplante y la eficiencia del montaje efectuado. (Figs. 45, 46, 47 y 48).

Practicamos ocasionalmente controles arteriográficos del transplante comprobando la permeabilidad de la anastomosis arterial. (Figura 49).

Practicamos también, ocasionalmente, gammagrafías hepáticas a los perros supervivientes utilizando el Tecnecio^{99m}, isótopo con el que obtuvimos imágenes muy claras y precisas. (Fig. 50, 51 y 52).

b) Supervivencia

Grupo I:

1 perro murió en el día 3.º con trombosis de la arteria del transplante y peritonitis.

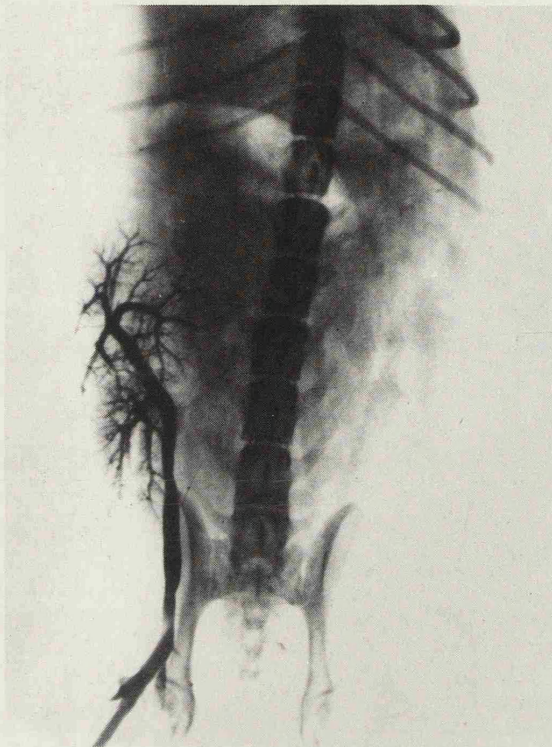


Fig. 45
Flebografía de un transplante del tipo I.
Fase portal

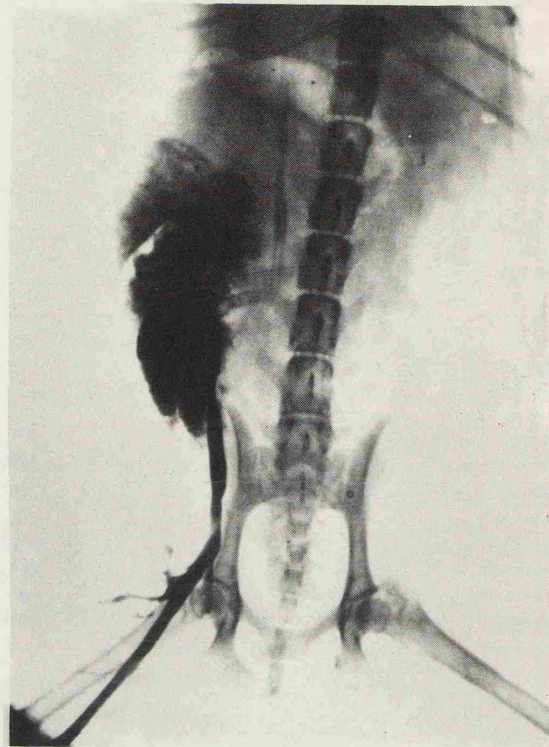


Fig. 46
Flebografía de un transplante del tipo I.
Fase sinusoidal con visualización del flujo
de salida y anastomosis cavo-cava

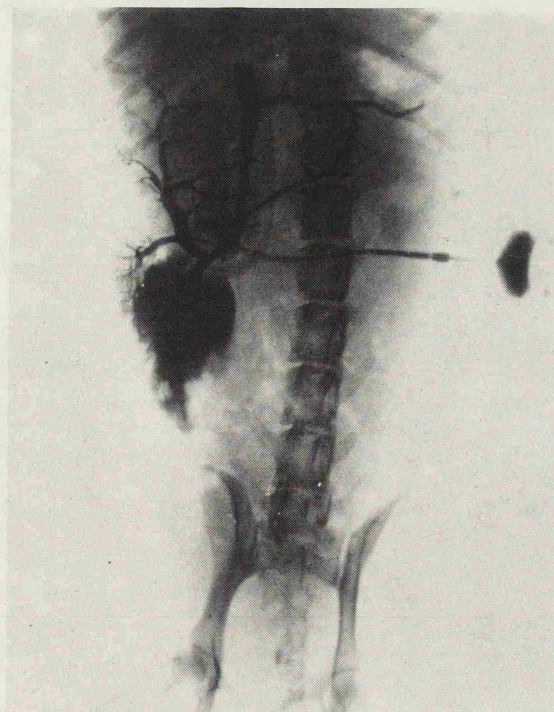


Fig. 47
Flebografía a través de una rama de la vena
esplénica de un transplante del tipo II.
Buena visualización de flujos de entrada
y de salida

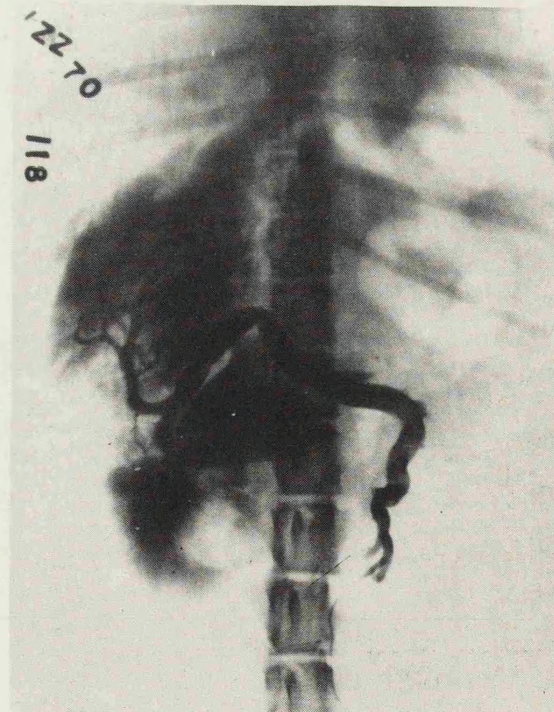


Fig. 48
Flebografía a través de una rama venosa
mesentérica de un transplante del tipo III

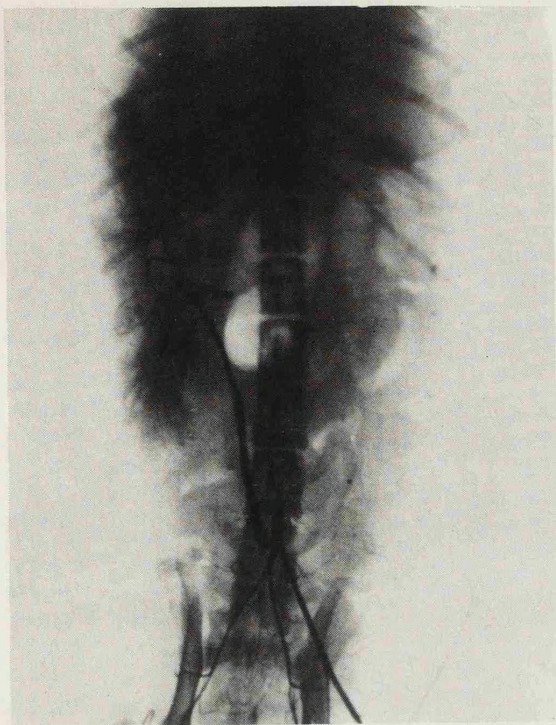


Fig. 49

Arteriografía de un transplante del tipo III. Inyección del contraste por la femoral izquierda. Buen relleno arterial del transplante

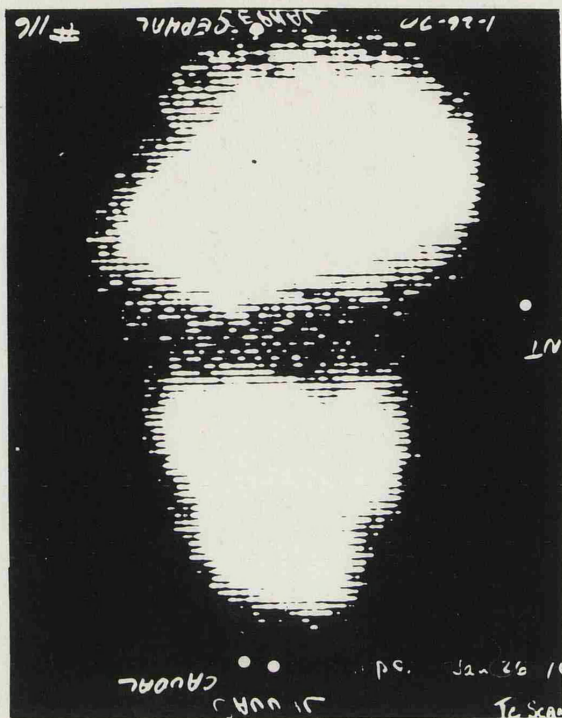


Fig. 50

Gammagrafía abdominal con Tc^{99m} de un perro con un transplante del tipo I. Buena visualización del transplante y del hígado propio

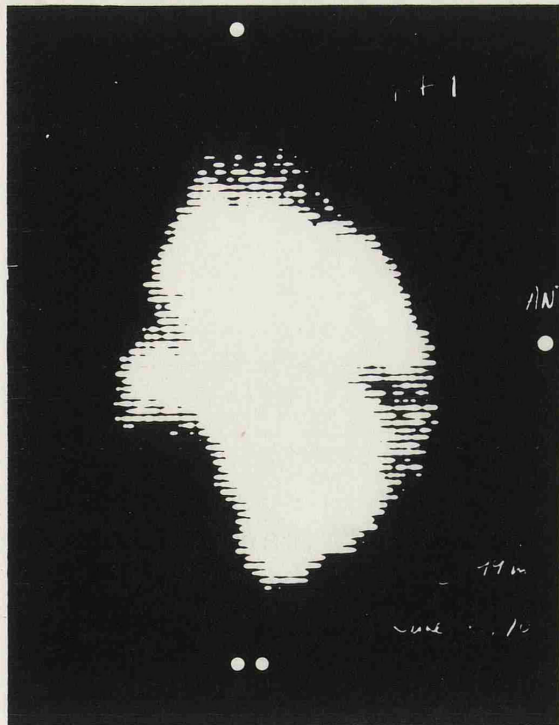


Fig. 51

Gammagrafía abdominal con Tc^{99m} de un perro con un transplante del tipo II. Buena visualización de ambos hígados que se superponen parcialmente

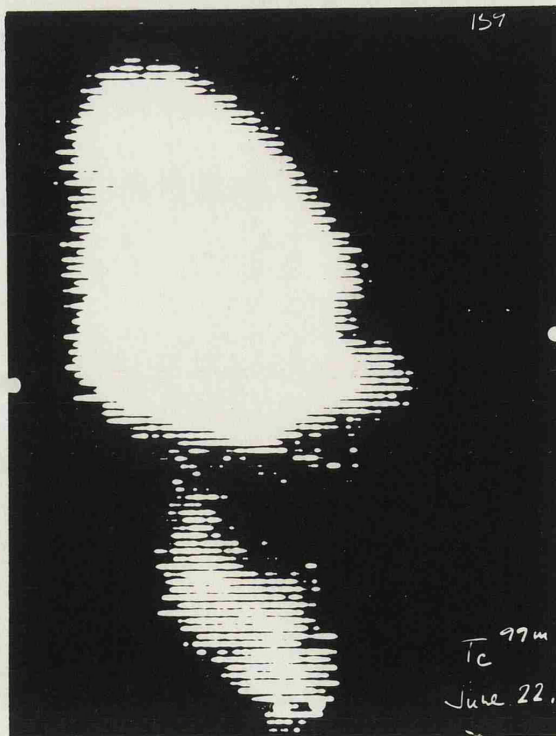


Fig. 52

Gammagrafía abdominal con Tc^{99m} de un perro con un transplante del tipo III. Mejor captación isotópica por el hígado propio que por el transplante

5 perros murieron entre los días 8.^o y 13.^o con cuadro séptico, peritonitis y neumonía.

4 perros sobrevivieron entre 20 y 55 días; 2 de ellos murieron con cuadros sépticos y en otros 2 no se encontró la causa precisa de muerte en la autopsia.

Grupo II:

1 perro murió antes de las 24 horas por hemorragia intraperitoneal.

5 perros murieron entre los días 5.^o y 9.^o con cuadros sépticos.

4 perros sobrevivieron de 20 a 38 días y murieron también por sepsis con peritonitis y neumonía.

Grupo III:

3 perros murieron antes del día 5.^o con trombosis del transplante y peritonitis.

5 perros murieron entre los días 8.^o y 13.^o con cuadros sépticos, peritonitis y neumonía.

7 perros sobrevivieron entre 15 y 44 días, muriendo también con cuadros sépticos, uno de ellos en relación con la ruptura del muñón de la ligadura coledócica del propio hígado.

Grupo IV:

Los 2 animales sobrevivieron respectivamente 29 y 56 días y murieron también con cuadros sépticos.

La supervivencia media de los 28 animales que vivieron más de una semana fue:

En el grupo I, 23 días (Desviación Estandar D.E. \pm 5,6).

En el grupo II, 27 días (D.E. \pm 5,5).

En el grupo III, 19 días (D.E. \pm 3).

En el grupo IV, 43 días (D.E. \pm 13,5).

c) **Bioquímica**

Se analizaron los resultados bioquímicos de los supervivientes de más de dos semanas que en la autopsia no tenían trombosis en las anastomosis del transplante, y resultaron ser: 3 del grupo I, 3 del grupo II, 7 del grupo III y 2 del grupo IV.

En cada perro se hallaron los valores medios de bilirrubina y enzimas séricos por períodos de cinco días, calculándose luego los valores medios de cada grupo, y tabulándose la diferencia entre estos valores y los previos al transplante. En la fig. 53 aparece la evolución de la bilirrubinemia a partir del día del transplante en los distintos grupos y en los animales de control. El valor medio de la bilirrubinemia previo al transplante había sido de 7 mg. % con una desviación estandar de $\pm 0,34$, y valores límites de 3,1 y 13 mg. %. Como puede verse, en todos los grupos hubo un descenso marcado de la bilirrubinemia inmediatamente después de la intervención, pero en los grupos I y III la mejoría fue transitoria, volviendo todos los perros a cifras de bilirrubinemia superiores a las previas del transplante, y teniendo una evolución posterior similar a la de los controles. Sin embargo, en los grupos II y IV las cifras de bilirrubinemia se mantuvieron a niveles muy inferiores a los previos del transplante a lo largo de toda la experiencia.

En lo que se refiere a los enzimas, observamos las evoluciones representadas en las figuras 54, 55 y 56 a partir de valores medios de 261 (D.E. ± 25) para la fosfatasa alcalina, 254 (D.E. ± 29) para la transaminasa glutámico-oxalacética, y 983 (D.E. ± 106) para la transaminasa glutámico-pirúvica.

d) **Peso del transplante**

Los pesos de los transplantes en el momento de la operación fueron en cifras medias de:

En el grupo I: 217 g. (D.E. ± 15).

En el grupo II: 222 g. (D.E. ± 11).

En el grupo III: 220 g. (D.E. ± 13).

En el grupo IV: 355 g. (D.E. ± 59).

y en el momento de la autopsia, también en cifras medias por grupos,

EVOLUCION POSTRANSPLANTE DE LA BILIRRUBINA SERICA

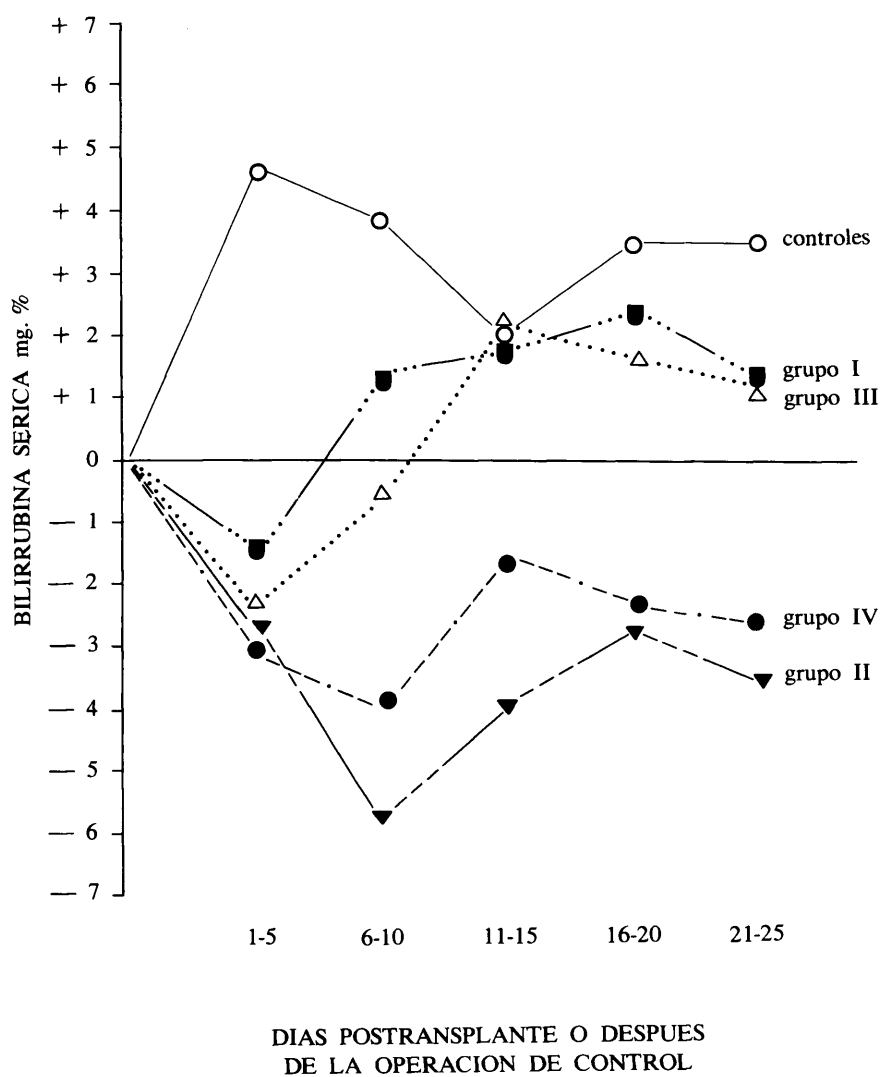


Fig. 53

EVOLUCION POSTRANSPLANTE DE LA FOSFATASA ALCALINA SERICA

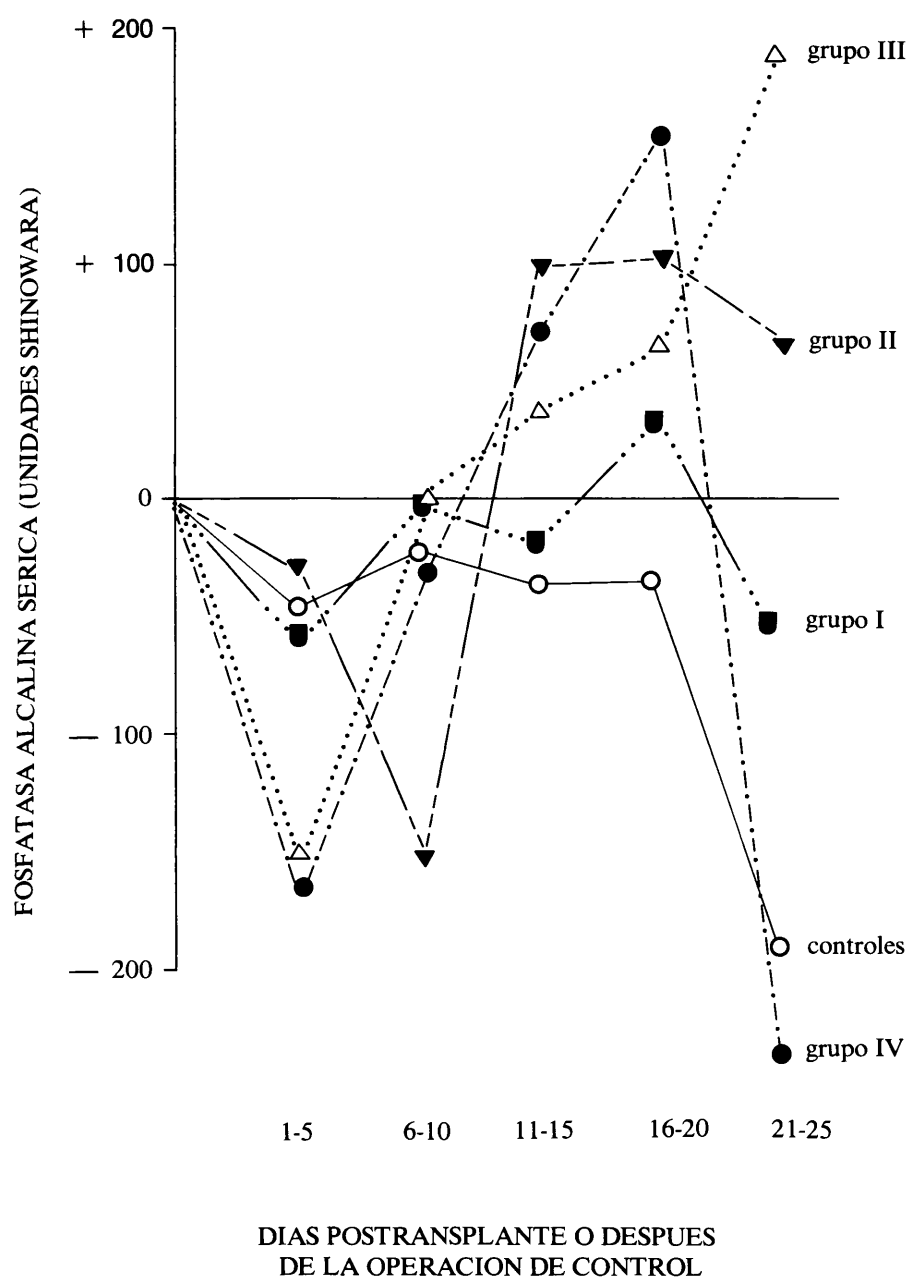
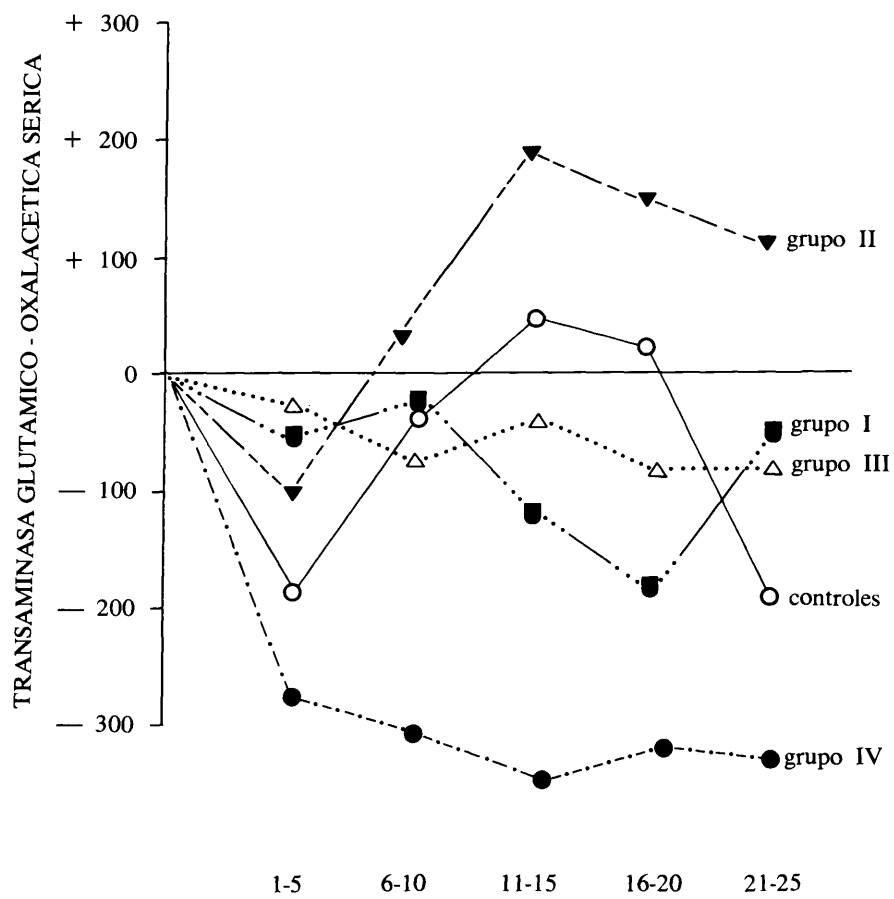


Fig. 54

EVOLUCION POSTRANSPLANTE
DE LA TRANSAMINASA
GLUTAMICO-OXALACETICA SERICA



DIAS POSTRANSPLANTE O DESPUES
DE LA OPERACION DE CONTROL

Fig. 55

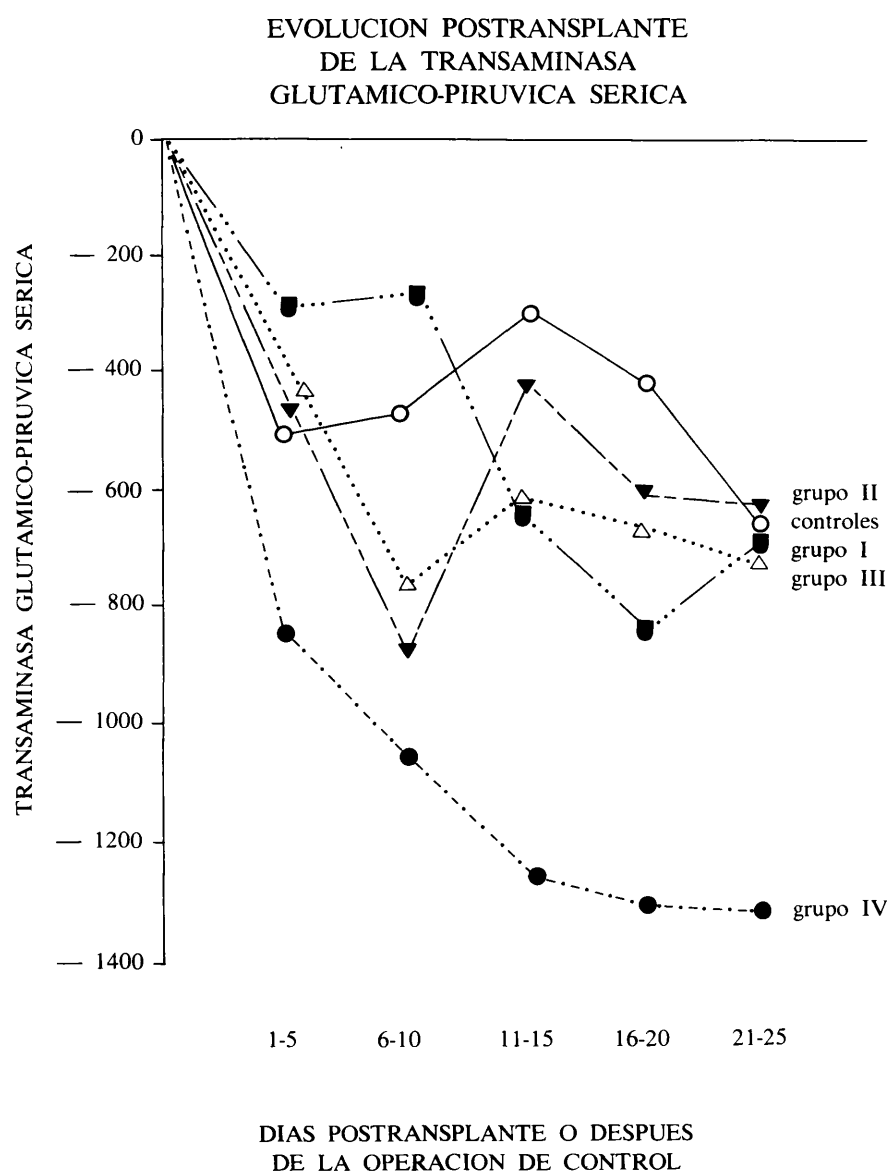


Fig. 56

incluyendo únicamente los perros ya mencionados con anastomosis permeables, los pesos fueron:

En el grupo I: 195 g. (D.E. \pm 71).

En el grupo II: 400 g. (D.E. \pm 93).

En el grupo III: 242 g. (D.E. \pm 114).

En el grupo IV: 320 g. (D.E. \pm 81).

lo cual da unos porcentajes de cambio de peso por grupos de:

Grupo I — 10 % (D.E. \pm 28 %).

Grupo II + 80 % (D.E. \pm 42 %).

Grupo III + 10 % (D.E. \pm 52 %).

Grupo IV — 10 % (D.E. \pm 23 %).

que están representados gráficamente en la figura 57.

El aumento de peso de los transplantes del grupo II es el único estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

e) **Histopatología**

Las biopsias del hígado propio del animal receptor realizadas en el momento del trasplante, dos semanas después de la ligadura biliar, no demostraron en el estudio histológico afectación parenquimatosa importante en ningún caso, aunque sí estasis biliar con dilatación de los canalículos centrolobulillares. Las realizadas en la autopsia confirmaron la parquedad de las lesiones histológicas hasta incluso diez semanas después de la ligadura biliar, no observándose más que una mínima proliferación de los conductillos periportales y una atrofia moderada de los hepatocitos.

El estudio histológico de las biopsias de los transplantes reveló tres tipos de alteraciones comparables a las descritas en la literatura.^{4 5}

a) Necrosis isquémica aguda y masiva del parénquima hepático, sin reacción celular ni fibrosis. Este aspecto se vio sobre todo en las biopsias de los perros muertos dentro de las dos primeras semanas del trasplante. Sugiere un cese brusco de la irrigación sanguínea que afectó a todas las células simultáneamente.

b) Un tipo más común de alteraciones, que sugieren una atrofia isquémica lenta y progresiva con un episodio agudo isquémico, responsable de un infarto celular terminal. Aquí las lesiones varían de un

CAMBIOS DE PESO PORCENTUALES DEL TRANSPLANTE EN LOS DIFERENTES GRUPOS

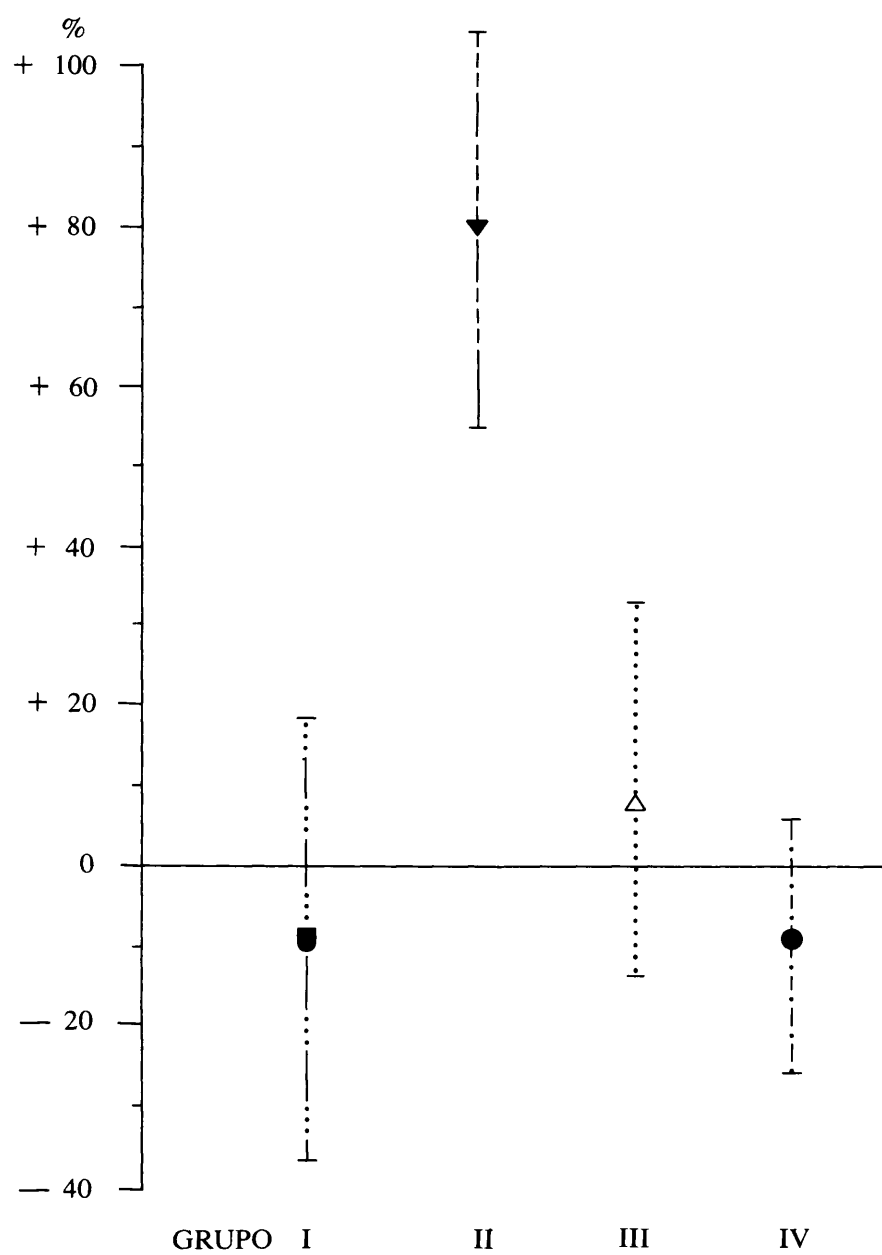


Fig. 57

área a otra dentro del lobulillo hepático, observándose una marcada hipocelularidad centrolobulillar, con atrofia y colapso del estroma y presencia de pigmentos hepatocitarios y hemosiderina en los macrófagos endoteliales, e infarto agudo del resto del parénquima.

c) Un tercer tipo, menos frecuente, de imágenes idénticas a las descritas como cuadro histológico del rechace: Hepatocitos con lesiones necróticas rodeados de grandes acúmulos de células inflamatorias en las áreas periportales; aspecto que recuerda al de la hepatitis crónica agresiva.

Los tipos de lesiones histológicas que acabamos de describir se encontraron por igual en los grupos I, II y III, pero en el grupo IV las lesiones eran menos intensas, con mucha mejor preservación de la estructura hepática normal.

Al hacer el balance de esta tercera serie de experimentos podíamos concluir:

1.—La ligadura biliar completa con colecistectomía en un perro dos semanas antes de recibir un transplante hepático heterotópico, constituye un método útil para, basándose en las cifras de bilirrubina sérica, juzgar sobre la función del transplante. No produce, sin embargo, insuficiencia hepática considerable dentro de las diez primeras semanas.

2.—Los trasplantes de hijo a madre conservan una función de excreción de bilirrubina superior a la de los trasplantes entre no familiares, en relación probable con sufrir un ataque inmunológico menos severo.

3.—La evolución de las cifras séricas de transaminasas y fosfatasa alcalina no permite sacar conclusión alguna respecto al funcionamiento de un transplante del tipo que estudiamos. Sin embargo, en los casos de trasplantes funcionantes de hijo a madre, las transaminasas tendieron claramente a normalizarse.

4.—Los trasplantes con irrigación portal proveniente del territorio gastroduodenal-pancreato-esplénico, presentan una superior función de excreción biliar que los trasplantes con otros tipos de irrigación portal. Esta superioridad de función no está aparentemente relacionada con una situación de menor ataque inmunológico.

5.—El discutido factor hepatotrófico de la sangre portal podría tener su origen en el territorio gastroduodenal-pancreato-esplénico.

6.—La sepsis, problema común a todos los modelos de transplantes hepáticos tratados con inmunosupresores, constituye un escollo que, cuando agravado como en nuestros casos por un foco séptico obligado (la obstrucción biliar), resultó insuperable a pesar de un tratamiento antibiótico intensivo.

CAPITULO III

REFERENCIAS.—Tercera serie de experimentos

1. BEAUDOIN, J. G., SLAPAK, M., CHANDRASEKARAN, A. K., TOBEY, A. y MCLEAN, L. D.: *Evaluation of heterotopic liver transplantation in dogs*. Surg. Forum 19 : 219, 1968.
2. FONKALSRUD, E. W., RANGEL, D. M., BYFIELD, J., BRUCKNER, W., STEVENS, G. H. y DINBAR, A.: *Hepatic preservation with chlorpromazine and phenoxybenzamine; application to liver transplantation*. Surgery 66 : 23, 1969.
3. ABOUNA, G. M.: Pig liver perfusion with human blood: *The effect of preparing and flushing the liver with various balance solutions on its subsequent viability and function*. Brit. J. Surg. 55 : 761, 1968.
4. STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y PORTER, K. A.: *Progress in homotransplantation of the liver*. En: Welch C. E. (ed.): *Advances in surgery* (2). Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1966.
5. PORTER, K. A.: Pathology of the auxiliary homograft. En: Starzl, T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. Philadelphia-London-Toronto, 1969.

CONCLUSIONES

A) DEL ESTUDIO HISTORICO

1. En este siglo se ha cumplido uno de los viejos sueños de la humanidad: Transplantar órganos sanos que sustituyan a otros enfermos. Los avances conseguidos son muy considerables pero hay que superar aún muchas dificultades de orden técnico, biológico y moral.

2. La historia de los esfuerzos realizados y los resultados conseguidos es un ejemplo de cómo descubrimientos en campos muy diversos pueden tener aplicaciones decisivas en otros. La posibilidad técnica de transplantar órganos ha promovido importantes avances en Inmunología, Genética y Bioquímica; avances que a su vez han permitido el progreso de la aplicación clínica de los transplantes.

3. Los primeros transplantes experimentales del hígado de los que hay noticia, fueron llevados a cabo por WELCH, GOODRICH y col. en 1954. Se trataba de transplantes heterotópicos supernumerarios y se comprobó que excretaban bilis.

4. MOORE y col. en 1959, fueron los primeros en practicar con éxito, en el laboratorio experimental, hepatectomía total y sustitución del hígado por un trasplante homólogo.

5. KUKRAL, STARZL y col. señalaron por vez primera, en 1962, que un trasplante hepático era capaz de sintetizar proteínas.

6. El primer trasplante hepático humano de la historia lo llevaron a cabo STARZL y su grupo de la Universidad de Colorado, en Denver, el día 1 de marzo de 1963.

7. El primer superviviente con un trasplante hepático humano fue William Grigsby, operado en Denver por STARZL y su grupo de la Universidad de Colorado el 5 de mayo de 1963.

8. El primer trasplante humano heterotópico del hígado lo llevó a cabo ABSOLON con su grupo de la Universidad de Minnesota, en Minneapolis, el día 3 de noviembre de 1964, en un niño con atresia biliar, que vivió trece días después de intervención.

9. STARZL y MARCHIORO fueron los primeros en señalar que se produce una competición funcional entre el hígado propio del animal y un hígado supernumerario transplantado heterotópicamente.

10. STARZL y col. realizaron los primeros heterotransplantes hepáticos en humanos de la historia. El primero, heterotópico, el 12 de octubre de 1965; el segundo, primer ortotópico, el 15 de julio de 1966. En ambos se observó función.

11. La primera supervivencia prolongada de un trasplante hepático humano fue conseguida en una niña de ascendencia hispana, Julie Rodríguez, a la que STARZL y su equipo de la Universidad de Colorado practicaron un trasplante ortotópico el 23 de julio de 1967. A esta niña, que sobrevivió 400 días, la conocí y asistí durante mi estancia en Denver en el verano de 1968.

12. Durante la realización de trasplantes hepáticos ortotópicos humanos, STARZL y col. han demostrado la posibilidad de clampar la vena cava por encima de la desembocadura de las renales durante períodos de tiempo relativamente prolongados. Esta noción nos parece de suma importancia, pues puede ser salvadora en momentos difíciles de cirugía hepática de exéresis, o de reparación de traumatismos.

13. Las indicaciones de hepatectomía total y trasplante hepático por tumores malignos, están en entredicho, ya que parece evidente que la inmunosupresión favorece el desarrollo de lesiones metastáticas.

14. En caso de rechazo de un trasplante hepático es posible su sustitución por un nuevo trasplante. STARZL y su equipo han llevado a cabo tal intervención en dos ocasiones, con éxito. En la primera de

ellas, Malcom Corbaschio recibió el primer retransplante hepático de la historia el 2 de agosto de 1968, intervención en la que tuve el honor de participar.

15. La supervivencia más larga en trasplantes hepáticos humanos es hasta el momento actual de 240 días para los heterotópicos (una paciente de FORTNER), y de casi tres años y medio para los ortotópicos (Jimmy Grund un paciente de STARZL en cuya intervención participé).

B) DEL ESTUDIO EXPERIMENTAL

1. Para realizar trasplantes hepáticos heterotópicos en la fosa esplénica, el calibre de los vasos esplénicos de un perro receptor se corresponde bien con el del tronco celíaco (en continuidad con la arteria hepática) y la vena porta del donante si éste es de un peso de $1/5$ a $1/4$ del de aquél. Las operaciones con donantes de peso inferior a 2 Kg. son de particular dificultad, debido a la gran fragilidad de las estructuras, especialmente de la vena porta.

2. El bloqueo de salida, fenómeno típico que refleja el sufrimiento del hígado canino, fue la complicación más frecuente en nuestra primera serie de experimentos. La alcalinización de la perfusión hipotérmica, la reducción del tiempo de isquemia y la utilización de perros libres de parásitos intestinales, solucionó el problema.

3. La vena esplénica no sirve como vía de aflujo sanguíneo al trasplante, a no ser que se cree una hipertensión en el sistema porta del receptor mediante ligadura distal a la unión esplenó-portal. El flujo invertido en la vena esplénica debe conseguirse con presiones portales inferiores a 24 cm. de H_2O , pues el perro no tolera presiones superiores a esta cifra falleciendo con un cuadro típico de shock progresivo, edema del tracto digestivo, ascitis hemorrágica y «mesenterio negro».

4. La utilización de los vasos esplénicos para vascularizar un trasplante hepático heterotópico, es poco práctico por dos motivos fundamentales:

a) La disección de la arteria y vena esplénicas es muy laboriosa, necesitándose ligar numerosas ramas pancreáticas, lo cual prolonga el tiempo de la intervención, y puede además ocasionar pancreatitis isquémicas.

b) La unión espleno-portal se hace en el perro con un ángulo tal que resulta difícil la corriente retrógrada hacia el bazo, existiendo incluso en ocasiones válvulas que la impiden totalmente.

5. La evaluación de la función de un trasplante hepático heterotópico es difícil permaneciendo intacto el propio hígado del animal. Unicamente las gammagrafías pueden dar una idea de la función, pero su práctica exige anestесias repetidas que los animales toleran mal.

6. La desaparición de la fijación del Au^{198} en algunos de nuestros trasplantes, manteniéndose la del Rosa Bengala I^{131} , podría estar en relación con un ataque inmunológico más intenso a las células de Kupffer, debido a su mayor antigenicidad. Si esto se confirmara, las gammagrafías seriadas con isótopos de fijación diferente podrían ser de utilidad en el diagnóstico de las crisis de rechazo y en la valoración de la función del trasplante.

7. La ligadura biliar completa con colecistectomía en un perro dos semanas antes de recibir un trasplante hepático heterotópico, constituye un método útil para, basándose en las cifras de bilirrubina sérica, juzgar sobre la función del trasplante. No produce, sin embargo, insuficiencia hepática considerable dentro de las diez primeras semanas.

8. Los trasplantes de hijo a madre conservan una función de excreción de bilirrubina superior a la de los trasplantes entre no familiares; superioridad que está en relación probable con una menor severidad del ataque inmunológico.

9. La evolución de las cifras séricas de transaminasas y fosfatasa alcalina no permite sacar conclusión alguna respecto al funcionamiento de un transplante de los tipos estudiados. Sin embargo en los casos de transplantes funcionantes de hijo a madre las transaminasas tendieron claramente a normalizarse.

10. Los transplantes con irrigación portal proveniente del territorio gastroduodenal-pancreatoesplénico presentan una superior función de excreción biliar que los transplantes estudiados con otros tipos de irrigación portal. Esta superioridad de función no está aparentemente relacionada con una situación de menor ataque inmunológico.

11. Los resultados de nuestra tercera serie de experimentos sugieren que el discutido factor hepatotrófico de la sangre portal proviene del territorio gastroduodenal-pancreatoesplénico.

12. La sepsis, problema común a todos los modelos de transplantes hepáticos tratados con inmunosupresores, constituye un escollo que, cuando agravado como en nuestros casos por un foco séptico obligado (la obstrucción biliar), resultó insuperable a pesar de un tratamiento antibiótico intensivo.

BIBLIOGRAFIA

- ABAZA, H. M., NOLAN, B., WATT, J. G. y WOODRUFF, M. F. A.: *Effect of antilymphocytic serum on the survival of renal homotransplants in dogs*. Transplantation 4 : 618, 1966.
- ABBATE, M., INFRANZI, A., NIGRO, R., LOMBARI, C., MASTURZO, T., MORI, D. y MASTURZO, G.: *Ricerche sperimentali sulla tecnica dell'omotraspianto ortotópico di fegato nel cane*. Gazz. Int. Med. Chir. 72 : 736, 1967.
- ABE, T. y SUGAHARA, K.: *The fibrinolytic system in liver transplantation*. Bull. Seishin Igaku Inst. 21 : 307, 1966.
- ABOUNA, G. M.: *Pig liver perfusion with human blood: The effect of preparing and flushing the liver with various balance solutions on its subsequent viability and function*. Brit. J. Surg. 55 : 761, 1968.
- ABSOLON, K. B., HAGIHARA, P. F., GRIFFEN, W. O. Jr. y LILLEHEI, R. C.: *Experimental and clinical heterotopic liver homotransplantation*. Rev. Int. Hepat. 15 : 1.481, 1965.
- ADA, G. L. y BYRT, P.: *Specific inactivation of antigen-reactive cells with 125I. Labeled antigen*. Nature 22 : 1291, 1969.
- ADDISON, T.: *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules*. Samuel Highley. London, 1855.
- ADSON, M. A.: *Major hepatic resections: Elective operations*. Mayo Clin. Proc. 42 : 791, 1967.
- AISENBERG, A. C.: *Drugs employed for the suppression of immunological responsiveness*. New Eng. J. Med. 272 : 1.114, 1965.
- ALEXANDRE, G. P. V. y MURRAY, J. E.: *Further studies of renal homotransplantation in dogs treated by combined Imuran therapy*. Surg. Forum 13 : 64, 1962.
- ALICAN, F. y HARDY, J. D.: *Replantation of the liver in dogs*. J. Surg. Res. 7 : 368, 1967.
- ALLCOWER, M. y RAMSEIER, H.: *Organtransplantation*. Ther. Umsch. 23 : 211, 1966.
- ALPER, C. A., JOHNSON, A. M., BIRTCH, A. G. y MOORE, F. D.: *Human c'3: Evidence for the liver as the primary site of synthesis*. Science 163 : 286, 1969.
- AMOS, D. B.: *The agglutination of mouse leucocytes by iso-immune sera*. Brit. J. Exper. Path. 34 : 464, 1953.
- ANDREWS, E. y HRDINA, L.: *The cause of death in liver autolysis*. Surg. Gynecol. Obstet. 52 : 61, 1931.
- ANDERSON, D., BILLINGHAM, R. E., LAMPKIN, G. H. y MEDAWAR, P. B.: *The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle*. Heredity 5 : 379, 1951.
- AOKI, H., WANG, T. C., MATSUMURA, H., FUNABIKI, T., KAKUMOTO, Y. y HATORI, T.: *Partial liver transplantation with primary revascularización in dogs. Preliminary report on new method and its theoretical background*. Keio J. Med. 16 : 205, 1967.
- ARCHER, O. y PIERCE, J. C.: *Role of thymus in development of the immune response*. Fed. Proc. 20 : 26, 1961.
- ARENA, A. J., CARTER, J. H., COOPER, J. R., MARGULIES, J. y WELCH, C. S.: *Hepatic heterotransplantation*. Bull. Soc. Int. Chir. 25 : 660, 1966.
- AREZIO, G. y ANTONINI, R.: *Histochemical adrenal findings in experimental arterial diseases caused by repeated adrenal and liver homografts*. Minerva Cardioangiologica, Torino 4 : 660, 1956.

- ARGENTON, H., WAGNER, L. y FISCHER, H.: *Effects of embryonal cell transplants on homologous organs*. Zschr. Ges Exp. Med. 126 : 307, 1955.
- ARNASON, B. G. y JANKOVIC, B. D.: *Suppression of delayed hypersensitivity reactions in rats thymectomized at birth*. Fed. Proc. 21 : 274, 1962.
- ARULLANI, A., BARONI, B., GARCIULO, A. y BAITA, G. C.: *Possibilità e limiti attuali della conservazione del fegato nell omotrapianto sperimentale*. En Cortesini R. (ed.): *Progressi in Chirurgia dei Trapianti*. Edizioni C.E.P.I. Roma, 1967 (págs. 95-101).
- AVRAMOVICI, A.: *Les transplantations du rein*. Lyon Chir. 21 : 734, 1924.
- BAKER, B. L., INGLE, D. J. y LI, C. H.: *The histology of lymphoid organs of rats treated with adrenocorticotropin*. Am. J. Anat. 88 : 313, 1951.
- BAKER, R., GORDON, R., HUFFER, J. y MILLER, G. H. Jr.: *Experimental renal transplantation. I. Effect of nitrogen mustard cortisone and splenectomy*. Arch. Surg. 65 : 702, 1952.
- BAKER, R. y GORDON, R.: *Effect of total body irradiation on experimental renal transplantation*. Surgery 37 : 820, 1955.
- BALNER, H. y DERSJANT, H.: *Effects of antilymphocyte sera in primates*. En: G. E. W. Wolstenholme y M. O'Connor (Ed.). Ciba Foundation Study Group No. 29: *Antilymphocytic Serum*. Little, Brown and Co. Boston, 1967.
- BARNES, D. W. H. y LOUTIT, J. F.: *The immunological and histological responses following spleen treatment in irradiated mice*. Progress in Radiobiology. Oliver and Boyd. London. 1956 (pág. 291).
- BARNES, A. D. y KROHN, P. L.: *The estimation of the number of histocompatibility genes controlling the success of transplantation of normal skin in mice*. Proc. Roy. Soc. London 146 : 505, 1957.
- BARTZ, Q. R., ELDER, C. C., FROHARDT, R. P., FUSARI, S. A., HASKELL, T. H., JOHANNESSEN, D. W. y RYDER, A.: *Isolation and characterization of azaserine*. Nature 173 : 72, 1954.
- BASCH, R. S. y STETSON, Ch. A.: *Quantitative studies on histocompatibility antigens of the mouse*. Transplant. 1 : 469, 1963.
- BASHFORD, E. F., MURRAY, J. A. y HAALAND, M.: *Resistance and susceptibility to inoculated cancer*. Third Sci. Rep. Cancer Res. Fund. 1908 (pág. 359).
- BAUER, K. H.: *Homoiotransplantation von Epidermis bei einigen zwillingen*. Beitr. Klin. Chir. 141 : 442, 1927.
- BAUER, W., DALE, H. H., POULSSON, L. T. y RICHARDS: *The control of circulation through the liver*. J. Physiol. London. 74 : 343, 1932.
- BEARD, J.: *The source of leucocytes and the true function of the thymus*. Anat. Anz. 18 : 561, 1900.
- BEAUDOIN, J. G., SLAPAK, M., CHANDRASEKARAN, A. K., TOBEY, A. y MCLEAN, L. D.: *Function of auxiliary liver allografts*. Surg. Gynecol. Obstet, 130 : 622, 1970.
- BEAUDOIN, J. G., SLAPAK, M., PHILLIPS, M. J., CHANDRASEKARAN, A. K. y MCLEAN, L. D.: *Function of auxiliary liver allografts*. Surg. Gynecol. Obstet. 130 : 622, 1970.
- BENGMARK, : *Changes in indocyanine elimination after total hepatectomy and liver transplantation*. En: *Recent Advances in Gastroenterology*. Third World Congress of Gastroenterology. Vol. III. Tokyo, 1966-7 (pág. 404).
- BENGOCHEA-GONZÁLEZ, E., AWANE, Y. y REEMTSMA, K.: *Experimental auxiliary liver homotransplantation*. Arch. Surg. 94 : 1, 1967.

- BENJAMIN, E. y SLUKA, E.: *Antikörperbildung nach experimenteller schädigung des hämatopoetischen systems durch Röntgenstrahlen*. Wien Klin. Wschr. 21 : 311, 1908.
- BENNETT, L. L., SCHABEL, F. M. y SKIPPER, H. E.: *Studies on the mode of action of azaserine*. Arch. Biochem. 64 : 423, 1956.
- BERENBAUM, M. C.: *Immunosuppressive agents*. Brit. Med. Bull. 21 : 140, 1965.
- BERNHARD, W. F., McMURREY, J. D. y CURTIS, G. W.: *Feasibility of partial hepatic resection under hypothermia*. New Eng. J. of Med. 253 : 159, 1955.
- BERNSTEIN, S. E. y RUSSELL, E. S.: *Implantation of normal blood forming tissue in genetically anemic mice, without x-irradiation of the host*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101 : 769, 1959.
- BESREDKA, A.: *La leucotoxine et son action*. Ann. Inst. Pasteur. Paris 14 : 390, 1900.
- BIBLER, D. D. Jr., CONDON, R. E. y NYHUS, L. M.: *Temporary use of ex-vivo heterologous liver for hepatic insufficiency: Metabolic effects and sensitivity to perfused protein in dogs*. Ann. Surg. 164 : 61, 1966.
- BILLINGHAM, R. E. y MEDAWAR, P. B.: *The technique of free skin grafting in mammals*. J. Exp. Biol. 28 : 835, 1951.
- BILLINGHAM, R. E., KROHN, P. L. y MEDAWAR, P. B.: *Effect of cortisone on the survival of skin homografts in rabbits*. Brit. Med. J. 1 : 1.157, 1951.
- BILLINGHAM, R. E., LAMPKIN, G. H., MEDAWAR, P. B. y WILLIAMS, H. L.: *Tolerance of homografts, twin diagnosis and the freemartin condition in cattle*. Heredity 6 : 201, 1952.
- BILLINGHAM, R. E., BRENT, L. y MEDAWAR, P. B.: *Actively acquired tolerance of foreign cells*. Nature. (London). 172 : 603, 1953.
- BILLINGHAM, R. E., BRENT, L. y MEDAWAR, P. B.: *Quantitative studies on tissue transplantation immunity. II. Origin, strength and duration of actively and adoptively acquired immunity*. Proc. Roy Soc. London 143 : 58, 1954.
- BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B. y SPARROW, E. M.: *Quantitative studies on tissue transplantation immunity. I. The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strain of mice*. Proc. Roy. Soc. 143 : 43, 1954.
- BILLINGHAM, R. E., BRENT, L. y MEDAWAR, P. B.: *Acquired tolerance of skin homografts*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 59 : 409, 1955.
- BILLINGHAM, R. E., BRENT, L. y MEDAWAR, P. B.: *The antigenic stimulus in transplantation immunity*. Nature. (London). 178 : 514, 1956.
- BILLINGHAM, R. E. y BRENT, L.: *A simple method for inducing tolerance of skin homografts in mice*. Transpl. Bull. 4 : 67, 1957.
- BIRTCH, A. G., ORR, W. M. y DUQUELLA, J.: *Evaluation of horse anti-dog antilymphocyte globulin in the treatment of hepatic allografts*. Surg. Forum 19 : 186, 1968.
- BLECHER, T. E., TERBLANCHE, J. y PEACOCK, J. H.: *Orthotopic liver homotransplantation: Coagulation and hematologic changes in the pig*. Arch. Surg. 96 : 331, 1968.
- BOCH, J. y POPPER, H.: *About liver transplants into the anterior chamber of the eye*. Arch. Path. Anat. 299 : 219, 1937.
- BOEHMIG, H. J., FRITSCH, A., KUX, M., LECHNER, G., LECHNER, K., REICH, N., STOCKINGER, L. y ZEITELBERGER, P.: *Gerinnungsveränderungen bei orthotoper Lebertransplantation am Hund*. Thromb. Diath. Haemorrh. 21 : 170, 1969.

- BOLLMAN, J. L., CAIN, J. C. y GRINDLAY, J. H.: *Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine or thoracic duct of the rat*. J. Lab. Clin. Med. 33 : 1.349, 1948.
- BONILLA-NAAR, A., ALVAREZ-VÁZQUEZ, A.: *Hépatectomie totale en un temps et homogreffe du foie chez le chien*. Ann. Chir. 17 : 570-6, 1963.
- BONILLA-NAAR, A. y ALVAREZ-VÁZQUEZ, A.: *New one stage technique for total hepatectomy and transplantation of the liver in dogs*. Surgery 54 : 517-20, 1963.
- BORNES, H. y HERZOG, G.: *Cellular studies in explanted organs*. Centralbl. Allg. Path. 44 : 137, 1928-9.
- BORTS, M.: *Grafting of normal tissues as dependent on zoological or individual affinity; autoplasic, isoplasic, heteroplasic*. Proc. 17th International Congress Med. London, 1913 (pág. 171-236).
- BRETTSCHNEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Impediments to successful liver transplantation in man, and possible solution*. En: Read A. E. (ed.). *The Liver*. (Colston Symposium No. 19). Butterworth & Co. Ltd. London, 1967 (págs. 307-319).
- BRETTSCHNEIDER, L., DALOZE, P. M., GROTH, C. G., KASHIWAGI, N., HUTCHINSON, D. E. y STARZL, T. E.: *Successful orthotopic transplantation of liver homografts after eight to twenty five hours preservation*. Surg. Forum 18 : 376, 1967.
- BRETTSCHNEIDER, L., GROTH, C. G. y STARZL, T. E.: *Experimental and clinical preservation of liver homografts*. En: Norman J. (ed.): *Organ Perfusion and Preservation*. Appleton-Century-Crofts. New York, 1968 (págs. 271-284).
- BRETTSCHNEIDER, L., KOLFF, J., SMITH, G. V., MARTIN, A. J., TAYLOR, P. y STARZL, T. E.: *An evaluation of perfusion constituents in liver preservation*. Surg. Forum 19 : 354, 1968.
- BRETTSCHNEIDER, L., DALOZE, P. M., HUGUET, C., PORTER, K. A., GROTH, C. G., KASHIWAGI, N., HUTCHINSON, D. E. y STARZL, T. E.: *The use combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts*. Surg. Gynecol. Obstet. 126 : 263, 1968.
- BRETTSCHNEIDER, L., DALOZE, P. M., HUGUET, C., PORTER, K. A., GROTH, C. G., BLANCHARD, H., GROTH, C. G. y STARZL, T. E.: *Specific bacteriology problems after orthotopic liver transplantation in dogs and pigs*. Arch. Surg. 97 : 313, 1968.
- BRETTSCHNEIDER, L., BELL, P., MARTIN, A. J., TARR, J., TAYLOR, P. y STARZL, T. E.: *Conservation of the liver*. Transplantation Proceedings 1 : 132, 1969.
- BROCK, D. R. y STARZL, T. E.: *Histopathological alterations associated with the transplanted homologous liver*. Exper. and Molecular Pathol. 1 : 187, 1962.
- BROCKMANN, H.: *Structural differences of the actinomycins and their derivatives*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 89 : 323, 1960.
- BRODIE, T. G.: *The perfusion of surviving organs*. J. Physiol. London 29 : 266, 1903.
- BROWN, J. B.: *Homografting of skin; with report of success in identical twins*. Surgery 1 : 558, 1937.
- BROWN, H., PATEL, J., BARSAMIAN, E. M., COLLINS, S. C. y McDERMOTT, W. V.: *Cold preservation of liver for homotransplantation*. Surg. Forum 15 : 215, 1964.
- BROWN, H., PATEL, J., BLAIR, D. W. y BROWN, M. E.: *Biochemical studies with preserved transplanted canine liver*. J. Am. M. Ass. 196 : 775, 1966.
- BROWN, H., PATEL, J., BLAIR, D. W., BARSAMIAN, E. M. y McDERMOTT, W. V. Jr.: *A method for cold preservation of liver*. J. Surg. Res. 7 : 71, 1967.

- BRUMMELKAMP, W. H., GREEP, J. M. y VAN DER HEYDE, M. N.: *Orgaan transplantatie in de Verenigde Staten*. Nederl. T. Geneesk. 111 : 496, 1967.
- BUCHER, N. L. R.: *Regeneration of mammalian liver*. Internat. Rev. Cytol. 15 : 245, 1963.
- BUCHER, N. L. R.: *Experimental aspects of hepatic regeneration*. N.E.J.M. 277 : 686, 1967.
- BUCHER, N. L. R.: *Experimental aspects of hepatic regeneration*. N.E.J.M. 277 : 738, 1967.
- BUCHERL, E. S.: *Extra-und intra-korporale Substitution der Leber*. Zbl. Chir. 92 : 1.183, 1967.
- BUCKBERG, G., ONO, H., TOCORNAL, J., O'CONNELL, T. y LONGMIRE, W. P. Jr.: *Hypothermic asanguinous liver perfusion in dogs*. Surg. Forum 18 : 372, 1967.
- BURN, J. H. y MARKS, H. P.: *The production of sugar in the perfused liver from non-protein sources*. J. Physiol. London. 61 : 497, 1926.
- BURNET, F. M. y FENNER, F.: *Genetics and immunology*. Heredity 2 : 289, 1948.
- BURNET, F. M. y FENNER, F.: *The production of antibodies*. Mcmillan and Co. London, 1940.
- BURNET, F. M.: *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge University Press. London, 1959.
- BURNET, F. M.: *Immunologic aspects of malignant disease*. Lancet 1 : 1.171, 1967.
- CALNE, R. Y.: *The rejection of renal homografts inhibition in dogs by 6-mercaptopurine*. Lancet 1 : 417, 1960.
- CALNE, R. Y.: *Observations on renal homotransplantation*. Brit. J. Surg. 48 : 384, 1961.
- CALNE, R. Y. y MURRAY, J. E.: *Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome 57-322*. Surg. Forum 12 : 118, 1961.
- CALNE, R. Y.: *Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by purine analogs*. Transpl. Bull. 28 : 65, 1961.
- CALNE, R. Y., ALEXANDRE, G. P. J. y MURRAY, J. E.: *A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 99 : 743, 1962.
- CALNE, R. Y., LOUGHRIDGE, L. W., MCGILLIVRAY, J. B., ZILVA, J. F. y LEVI, A. J.: *Renal transplantation in man: A report of five cases using cadaveric donors*. Brit. Med. J. 2 : 645, 1963.
- CALNE, R. Y.: *Homo-and heterotransplantation. Current Problems in Surgery*. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1966.
- CALNE, R. Y., WHITE, H. J. O., YOFFA, D. E., BINNS, R. M., MAGGIN, R. R., HERBERTSON, R. M., MILLARD, P. R., MOLINA, V. P. y DAVIS, D. R.: *Prolonged survival of liver transplants in the pig*. Brit. Med. J. 4 : 645, 1967.
- CALNE, R. Y., WHITE, H. J. O., YOFFA, D. E., MAGINN, R. R., BINNS, R. M., SAMUEL, J. R. y MOLINA, V. P.: *Observations of orthotopic liver transplantation in the pig*. Brit. Med. J. 2 : 478, 1967.
- CALNE, R. Y., WHITE, H. J. O., HERBERTSON, B. M., MILLARD, P. R., DAVIS, D. R., SALAMAN, J. R. y SAMUEL, J. R.: *Pig-to-baboon liver xenografts*. Lancet 1 : 1.176, 1968.
- CALNE, R. Y. y WILLIAMS, R.: *Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases*. Brit. Med. Jour. 4 : 535, 1968.
- CALNE, R. Y.: *Liver transplation*. Gut 9 : 262, 1968.

- CALNE, R. Y., WILLIAMS, R., DAWSON, J. L., ANSELL, I. A., EVANS, D. B., FLUTE, P. T., HERBERTSON, P. M., JOYSEY, V., KEATES, G. H. W., KNILL-JONES, R. P., MASON, S. A., MILLARD, P. R., PENA, J. R., PENTLOW, B. A., SALAMAN, J. R., SELLS, R. A. y CULLUM, P. A.: *Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients*. Brit. Med. J. 4 : 541, 1968.
- CALNE, R. Y., YOFFA, D. E., WHITE, H. J. O., y MAGINN, R. R.: *A technique of orthotopic liver transplantation in the pig*. Brit. J. Surg. 55 : 203, 1968.
- CALNE, R. Y., WHITE, H. J. O., BINNS, R. M., HERBERTSON, B. M., MILLARD, P. R., PENA, J., SALAMAN, J. R., SAMUEL, J. R. y DAVIS, D. R.: *Immunosuppressive effects of the orthotopically transplanted porcine liver*. Transplantation Proceedings 1 : 321, 1969.
- CALNE, R. Y. (ed.): *Clinical organ transplantation*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, Edimburgh, 1971.
- CAMERON, G. R.: *Liver regeneration and biliary obstruction*. J. Path. & Bact. 41 : 283, 1935.
- CAMERON, G. R. y KARUNARATNE, W. A. E.: *Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration*. J. Path. & Bact. 42 : 1, 1936.
- CAMERON, G. R. y OAKLEY, C. L.: *Transplantation of liver*. J. Path. & Bact. 38 : 17, 1936.
- CANNON, J. A.: *Liver transplantation*. Transpl. Bull. 3 : 7, 1956.
- CARREL, A.: *La technique operative des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères*. Lyon Med. 98 : 859, 1902.
- CARREL, A. y GUTHRIE, C. C.: *Functions of a transplanted kidney*. Science 22 : 473, 1905.
- CARREL, A. y GUTHRIE, C. C.: *The transplantation of veins and organs*. Am. J. Med. 10 : 1.101-2, 1905.
- CARREL, A.: *The transplantation of organs. A preliminary communication*. J.A.M.A. 45 : 1.645, 1905.
- CARREL, A. y GUTHRIE, C. C.: *Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter*. Science 23 : 394, 1906.
- CARREL, A. y GUTHRIE, C. C.: *Anastomoses of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney*. J.A.M.A. 47 : 1.648, 1906.
- CARREL, A.: *The surgery of blood vessels...* Bull Hopkins Hosp. 18 : 18, 1907.
- CARREL, A.: *Transplantation in mass of the kidneys*. J. Exp. Med. 10 : 98, 1908.
- CARREL, A.: *Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs*. J.A.M.A. 51 : 1.662, 1908.
- CARREL, A.: *Remote results of the replantation of the kidney and the spleen*. J. Exp. Med. 12 : 146, 1910.
- CARREL, A.: *The transplantation of organs*. N.Y. Med. J. 99 : 839, 1914.
- CEPPELLINI, R., CURTONI, E. S., MATTIUZ, P. L., MIGGIANO, V. y SERRA, A.: *Genetics of leukocyte antigens: A family study of segregation and linkage*. En: E. S. Curtoni, P. L., Mattiuz y R. M. Tosi (Ed.). *Histocompatibility Testing*. Munksgaard. Copenhagen, 1967 (pág. 149).
- CHAPUIS, Y.: *Transplantation hépatique chez l'homme. Premiers resultats, perspectives d'avenir*. Presse Med. 77 : 203, 1969.
- CHASE, M. W.: *The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin*. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 59 : 134, 1945.
- CHASE, M. W.: *Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent*. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 61 : 257, 1946.

- CHEW, W. B. y LAWRENCE, J. S.: *Antilymphocytic serum*. J. Immun. 33 : 271, 1937.
- CHILD, C. G. III, BAAR, D., HOLSWADE, G. R. y HARRISON, C. S.: *Liver regeneration following portacaval transposition in dogs*. Ann. Surg. 138 : 600, 1953.
- CHILD, C. G. III, BAAR, D., HOLSWADE, G. R. y HARRISON, C. S.: *Liver regeneration: Preliminary report*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 82 : 20.093, 1953.
- CHILD, C. G. III, McDONDUGH, E. F. y DES ROCHERS, G. C.: *Reversal of hepatic venous circulation in dogs*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 : 596, 1958.
- CHRISTIE, J. H., McINTYRE, W. J., GÓMEZ-CRESPO, G. y KOCH-WESER, D.: *Radioisotope scanning in hepatic cirrhosis*. Radiology 81 : 455, 1963.
- CLAMAN, H. N. y TALMAGE, D. W.: *Thymectomy: Prolongation of immunological tolerance in the adult mouse*. Science 141 : 1.193, 1963.
- CLARKE, D. A., PHILIPS, F. S., STOCK, C. C., ELION, G. B. y HITCHINGS, G. H.: *Abstracts of papers* P. 12- 125th meeting. Am. Chem. Soc. Kansas City, 1954.
- COBURN, R. J., BROWN, H., BROWN, M. y KEMENY, M.: *Studies with auxiliary liver isografts in rats*. En: Dausset, J., Hamburger, H. y Mathe, G. (eds.). *Advance in Transplantation*. Munksgaard. Copenhagen, 1968 (págs. 643-645).
- COHEN, Y. y NGOH, C. T.: *Liver resection for primary carcinoma*. Med. Sci. 1 : 201, 1963.
- COHN, R., OBERHELMAN, H., YOUNG, J. y HOLMAN, H.: *A successful case of the homotransplantation of the kidney between identical twins*. Amer. J. Surg. 102 : 344, 1961.
- COLOMBANI, J. y DAUSSET, J.: *Etude statistique des iso-antigènes leucocytaires. Relation entre la tolerance des greffes de peau et les formules leucocytaires des donneurs et des receveurs*. Proc. 9th Congr. Soc. Blood Transf. Mexico, 1962.
- CONVERSE, J. M. y DUCHET, G.: *Successful homologous skin grafting in a war burn using an identical twin as donor*. Plast. Reconstr. Surg. 2 : 342, 1947.
- COOPERBAND, J. R., DAVIS, R. C., SCHMID, K. y MANNICK, J. A.: *Competitive blockade of lymphocyte stimulation by a serum immunoregulatory alpha globulin (IRA)*. Transpl. Proc. 1 : 516, 1969.
- COPENHAVER, W.: *Liver extirpation and implantation in amblystoma embryos with particular reference to blood formation*. Am. J. Anat. 73 : 81, 1943.
- CORDIER, G., GARNIER, H., CLOT, J. P., CAMPLEZ, P., GORIN, J. P., CLOT, P., RASSINIER, J. P., NIZZA, M. y LEVY, R.: *La greffe de foie orthotopique chez le porc. Premiers resultats*. Mem. Acad. Chir. París 92 : 799, 1966.
- CORRY, R. J., CHÁVEZ-PEÓN, F., MIYAKUNI, T. y MALT, R. A.: *Auxiliary partial liver transplantation in the dog*. Arch. Surg. 98 : 799, 1968.
- CORTESINI, R.: *Experimental transplantation of the liver: Surgical methods*. Policlinico (Chir.). 73 : 359, 1966.
- COUCH, N. P.: *Supply and demand in kidney and liver transplantation: A statistical survey*. Transplantation 4 : 587, 1966.
- COUCH, N. P., CURRAN, W. J., HYG, S. M., y MOORE, F. D.: *The use of cadaver tissues in transplantation*. New Eng. J. Med. 271 : 691, 1964.
- CREE, I. C., HAYASHI, T. y BERNÁRDEZ, D. B.: *Liver transplantation following extracorporeal hypothermia*. Canad. J. Surg. 11 : 452, 1968.
- CRUICKSHANK, A. H.: *Anti-lymphocytic serum*. Brit. J. Exp. Path. 22 : 126, 1941.
- DAGRADI, A., MARZOLI, G. P., GAMBA, A., FUSAROLI, P., ZANNINI, M. y RADIN, S.: *Transplantations experimentales hépatiques auxiliaires: Sectorielles, totales et en association pluriviscerales*. Helv. Chir. Acta 305 : 309, 1968.
- DAGRADI, A., MARZOLI, G. P., GAMBA, A., SERIO, G., BANO, A., ZANNINI, M. y PETRIN, C.: *Omotrapianti ausiliari di fegato e milza in blocco*. Chir. Ital. 18 : 681, 1966.

- DAGRADI, A., MARZOLI, G. P., RADIN, S., ZUIN, R., SERIO, G., ZANNINI, M., DAGRADI, V. y PINTER, L.: *Aspetti chirurgici della sostituzione epatica (sostituzione funzionale ed anatomica)* Nota. I: Impostazione del problema. Chir. Ital. 18 : 1, 1966.
- DAGRADI, A., MARZOLI, G. P., SERIO, G. y DAGRADI, V.: *Problemi e prospettive del trapianto epatico*. Chir. Ital. 17 : 339, 1965.
- DAGRADI, A., MARZOLI, G. P., SERIO, G., FUSAROLI, P., BANO, A., ZANNINI, M., RADIN, S., PINTER, L., PANDOLFO, J. y DAGRADI, V.: *Omotrapianti ausiliari di fegato intero con arterializzazione dell'albero portale*. Chir. Ital. 18 : 97, 1966.
- DAGRADI, A., MARZOLI, G. P., SERIO, G., PINTER, L., PISCITELLI, M., RADIN, S., DAGRADI, V., ZANNINI, M., DALSANTO, F. y PUCHETTI, V.: *Auto ed omotrapianti di lobo epatico*. Chir. Pat. Sper. 13 : 295, 1966.
- DAGRADI, A., MUNARI, P. F., GAMBA, A., ZANNINI, M., SUSSI, P. L., y SERIO, G.: *Problemi di anatomia chirurgica ed esercizi di medicina operatoria verso prospettive di trapianti di settori epatici nell'uomo*. Chir. Ital. 18 : 639, 1966.
- DAGRADI, A., PETRONIO, R., GAMBA, A., SERIO, G., PETRIN, C., FUSAROLI, P., y PISCITELLI, M.: *Omotrapianti ausiliari di fegato reni e surreni in blocco*. Chir. Ital. 18 : 660, 1966.
- DALOZE, P. M., HUGUET, C., PORTER, K. A. y STARZL, T. E.: *Auxiliary homotransplantation of the canine liver with the use of a «reverse» Welch technique*. Surgery 64 : 934-9, 1968.
- DALOZE, P. M., HUGUET, C., GROTH, C. G. y STOLL, F.: *Blood flow in auxiliary canine liver homografts*. J. Surg. Res. 9 : 10, 1969.
- DALTON, A. J.: *Cholesterol storage and bile secretion in chorio-allantoic grafts of liver*. Anat. Rec. 67 : 431, 1937.
- DAMMIN, G. J., BUKANTZ, S. C. y ALEXANDRE, H. L.: *Modification of histologic response in experimental hypersensitivity*. J.A.M.A. 139 : 358, 1949.
- DAMMIN, G. J., COUCH, N. P. y MURRAY, J. E.: *Prolonged survival of skin homografts in uremic patients*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64 : 967, 1957.
- DANILLER, A.: *Renal transplantation in rats with the use of microsurgical techniques: A new method*. Surg. 63 : 956, 1968.
- DAUSSET, J.: *Leuco-agglutinins. IV. Leucoagglutinins and blood transfusion*. Vox Sang. 4 : 190, 1954.
- DAUSSET, J.: *Immuno-hématologie clinique et biologique*. Flammarion. París, 1956.
- DAUSSET, J.: *Iso-leuco anticorpos*. Acta Haemat. Basel 20 : 156, 1958.
- DAVIES, D. A. L.: *Transplantation antigens en: Rapaport, F. T. y Dausset, J. (eds.). Human Transplantation*. G. and Stratton Inc. New York, 1968 (pág. 618).
- DAWES, G. S.: *Foetal and neonatal physiology*. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1968.
- DEALY, J. B. JR., DAMMIN, G. J., MURRAY, J. E. y MERRILL, J. A.: *Total Body irradiation in man: Tissue patterns observed in attempts to increase the receptivity of renal homografts*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 87 : 572-585, 1960.
- DE CASTELLO, A. VON.: *Ueber experimentelle nierentransplantation*. Wien. Klin. Wschr. 15 : 317, 1902.
- DEDERER, C.: *Homotransplantation of the kidney and ovary*. Surg. Gynecol. Obstet. 31 : 47, 1920.
- DEL CONTE, G.: *Implanting embryonic tissue in the brain*. Ziegler's Beitr. 42 : 193, 1907.
- DEMIRLEAU, J., NOUREDDINE, VIGNES, PRAWERMAN, REZINER, LARRAUD y LOUVIER: *Tentative d'homogreffe hépatique*. Med. Acad. Chir. 90 : 177-9, 1964.

- DEMPSTER, W. J., LENNOX, B. y BOAG, J. W.: *Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host*. Brit. J. of Exper. Path. 31 : 670, 1950.
- DEMPSTER, W. J.: *Observations on the behaviour of the transplanted kidney in dogs*. Ann. Roy. Coll. Surgeons 7 : 275, 1950.
- DEMPSTER, W. J.: *The effects of cortisone on the homotransplanted kidney*. Arch. Internat. Pharm. 95 : 253, 1953.
- DEMPSTER, W. J.: *Kidney homotransplantation*. Brit. J. Surg. 40 : 447, 1953.
- DEMPSTER, W. J.: *The effects of cortisone on the homotransplanted kidney*. Arch. Int. Pharm. 95 : 253, 1953.
- DEUTSCH, L.: *Contribution a l'etude de l'origine des anticorps typhiques*. Ann. Inst. Pasteur 13 : 689, 1899.
- DOKOV, V. K.: *Amitotic cell division in embryonic liver explanted on allantoic shell of chicken embryo*. Doklady Bolgar. Akad. Nauk, Sofia 7 : 61, 1955.
- DOUGHERTY, T. F. y WHITE, A.: *Effect pituitary adrenotrophic hormone*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53 : 132, 1943.
- DOUGHERTY, T. F., WHITE, A. y CHASE, J. H.: *Relationship of the effects of adrenal cortical secretion on lymphoid tissue and on antibody titer*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 56 : 28, 1944.
- DUBOST, C., DECONOMOS, N., VAYSSE, J., HAMBURGER, J., NENNA, A. Y MILLIEZ, P.: *Resultats d'une tentative de greffe renale*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 67 : 1.372, 1951.
- DUMONT, A. E., MAYER, D. J. y MULHOLLAND, J. H.: *The supression of immunologic activity by diversion of thoracic duct lymph*. Ann. Surg. 160 : 373, 1964.
- DUTHIE, E. S.: *Mitochondrial changes in autoplasic liver transplants*. J. Path. & Bact. 41 : 311, 1935.
- EDDLESTON, A. L. W. F., SMITH, M. G. M., MITCHELL, C. G. y WILLIAMS, R.: *Application of the leucocyte migration test to the diagnosis of rejection after liver transplantation*. Transplantation 12 : 11, 1971.
- EHRICH, W. E. y HARRIS, T. N.: *The site of antibody formation*. Science 101 : 28, 1945.
- EISEMAN, B., KNIPE, P., MCCALL, H. A. y ORLOFF, M. J.: *Isolated liver perfusion for reducing blood ammonia*. Arch. Surg. 83 : 356, 1961.
- EISEMAN, B., KNIPE, P., KOH, Y., NORMELL, L. y SPENCER, F. C.: *Factors affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver*. Ann. Surg. 157 : 532, 1963.
- ELIAS, H.: *A re-examination of the structure of the mammalian liver. I. Parenchimal architecture*. Am. J. Anat. 84 : 311, 1949.
- ELIAS, H.: *A re-examination of the structure of the mammalian liver. II. Hepatic lobule and its relation to the vascular and biliary systems*. Am. J. Anat. 85 : 379, 1949.
- ELIAS, H. y POPPER, H.: *Venous distribution in livers*. A. M. A. Arch. Path. 59 : 332, 1955.
- ELION, G. B., CALLAHAN, S., BIEBER, S., HITCHINGS, G. H. y RUNALES, R. W.: *A summary of investigations With 6 [(1-methyl-4-nitro-5-imidazolyl)thio]purine (B. W. 57-322)*. Cancer Chemother Rep. 14 : 93, 1961.
- ELLIS, J. C. y DRAGSTEDT, L. R.: *Liver autolysis in vivo*. Arch. Surg. 20 : 8, 1930.
- ELKINTON, J. R.: *Moral Problems in the use of borrowed organs, artificial and transplanted*. Ann. Int. Med. 60 : 309, 1964.
- ELLISON, E. H., MARTIN, B. C., WILLIAMS, R. A., CLATWORTHY, H. W., HAMWI, G. y ZOLLINGER, R. M.: *The effect of ACTH and cortisone on the survival of homologous skin grafts*. Ann. Surg. 134 : 495, 1951.

- EMERY, J. L.: *The distribution of haemopoietic foci in the infantile human liver*. J. Anat. 90 : 293, 1956.
- EYAL, Z., MANAX, W. G., BLOCH, J. H. y LILLEHEI, R. C.: *Successful in vitro preservation of the small bowel including maintenance hypothermia and hyperbaric oxygenation*. Surgery 57 : 259, 1965.
- EYSKENS, E., MITO, M. y McDERMOTT, W. V.: *Experimentele partiale héterotopie lever-transplantatie met volledige arterialisatie van de homogreffte*. Acta Chir. Belg. 67 : 327, 1968.
- FAGARASANU, I., GRIGORESCU, y GROM, A.: *Homogrefele de ficat la animal si omo pozitia actuala a problemei si contributi: Experimentale la grefe de ficat sting la omo*. Chirurgia (Buc.) 17 : 147, 1968.
- FAGRAEUS, A.: *Antibody production in relation to the development of plasma cells*. Acta Med. Scand. 130 (supl. 204): 3, 1948.
- FARIS, T. D., DICKHAUS, A. J., MARCHIORO, T. L. y STARZL, T. E.: *Liver radioisotope scanning in auxiliary hepatic homografts*. Surg. Gynecol. Obstet. 123 : 1.261, 1966.
- FARIS, T. D., MARCHIORO, T. L., HERRMANN, T. J., TAYLOR, P. D. y STARZL, T. E.: *Late function of the orthotopic liver homograft*. Surg Forum 16 : 222, 1965.
- FELTON, L. D. y OTTINGER, B.: *Pneumococcus polysaccharide as a paralyzing agent in the mechanism of immunity in white mice*. J. Bact. 43 : 94, 1942.
- FELTON, L. D.: *The significance of antigen in animal tissues*. J. Immunol. 61 : 107, 1949.
- FELTON, L. D., KAUFFMANN, G., PRESCOTT, B. y OTTINGER, B.: *Studies on the mechanism of the immunological paralysis induced in mice by pneumococcal polysaccharides*. J. Immunol. 74 : 17, 1955.
- FERRARIS, R., GEORGACOPULO, P., MOTTA, G.: *Il trapianto eterotipico di fegato omologo ossigenato in circolazione extracorporea*. Tecnica. Minerva Chir. 22 : 221, 1967.
- FERREBEE, J. W., CANNON, F. D., MOLLEN, N. y St. JOHN, D.: *Beagles for studies of histocompatibility and organ transplantation*. Transplantation 9 : 68, 1970.
- FICHTELIUS, K. E., LAURELL, G. y PHILIPSON, L.: *The influence of thymectomy on antibody formation*. Acta Path. Microb. Scand. 51 : 81, 1961.
- FISHBACK, F. C.: *A morphologic study of regeneration of the liver after partial removal*. Arch. Path. 7 : 955, 1929.
- FLEISHER, M. S.: *Immunity and tissue transplantation. II. The reactions occurring about tissue transplanted into homologous animals*. J. Med. Res. 38 : 191, 1918.
- FLEISHER, M. S.: *Immunity and tissue transplantation. I. The reactions occurring about tissue transplanted into heterologous animals*. J. Med. Res. 37 : 483, 1918.
- FLEXNER, S.: *The pathology of lymphotoxic and myelotoxic intoxication*. Univ. of Path. Med. Bull. 15 : 287, 1902.
- FLORESCO, M. N.: *Transplantation des organes*. Journ. de Phys. et de Path. Gener. 7 : 27, 1905.
- FLORESCO, M. N.: *Recherches sur la transplantation du rein*. Journ. de Phys. et de Path. Gener. 7 : 47, 1905.
- FONKALSRUD, E. W., SHAFETY, O. A., JOSEPH, W. L., ONO, H., y LONGMIRE, W. P. Jr.: *Experience with orthotopic dog liver allografts*. Surg. Forum 17 : 215, 1966.
- FONKALSRUD, E. W., ONO, H., SHAFETY, O. A., JOSEPH, W. L., TOCORNAL, J. y LONGMIRE, W. P. Jr.: *Allogenic canine liver transplantation with cadaver donors*. Surgery 62 : 333, 1967.
- FONKALSRUD, E. W., ONO, H., SHAFETY, O. A. y LONGMIRE, W. P. Jr.: *Orthotopic canine liver homotransplantation without vena caval interruption*. Surg. Gynecol. Obstet. 125 : 319, 1967.

- FONKALSRUD, E. W., STEVENS, G. H., JOSEPH, W. L., RANGEL, D., YAKEISHI, Y. y LONGMIRE, W. P. Jr.: *Orthotopic liver allotransplantation using an internal vascular shunt*. Surg. Gynecol. Obstet. 127 : 1.051, 1968.
- FONKALSRUD, E. W., JOSEPH, W. L., TOCORNAL, J. A., ONO, H., SHAFETY, O. A. y LONGMIRE, W. P.: *Allogeneic hepatic transplantation using cadaveric donors with clinical application*. J. Pediat. Surg. 3 : 300, 1968.
- FONKALSRUD, E. W.: *Common mechanism of hypotension in irreversible shock and liver transplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 128 : 601, 1969.
- FONKALSRUD, E. W., RANGEL, D. M., BYFIELD, J., BRUCKNER, W., STEVENS, G. H. y DINBAR, A.: *Hepatic preservation with chlorpromazine and phenoxybenzamine; application to liver transplantation*. Surgery 66 : 23, 1969.
- FORD, C. E., HAMERTON, J. L., BARNES, D. W. H. y LOUTIT, J. F.: *Cytological identification of radiation chimaeras*. Nature (Londón) 177 : 452, 1956.
- FORNI, M., PIZZETTI, F. y ROSENHOLZ, U.: *Pathogenesis of experimental obliterative arteriopathy. II. Comparative study of the local reaction to adrenal, myocardial and hepatic homografts*. Arch. Ital. di Anatomia e Istologia Patologica, 29 : 279, 1955.
- FORTNER, J. G., MAN HEI SHIU, M. B., HOWLAND, W. S. y BEATTIE, E. J.: *The donor in human liver transplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 130 : 988, 1970.
- FORTNER, J. G., BEATTIE, E. J., SHIU, M. H., KAWANO, N. y HOWLAND, W. S.: *Orthotopic and heterotopic liver homografts in man*. Ann. Surg. 172 : 23, 1970.
- FRANKSSON, C.: *Letter to the editor*. Lancet 1 : 1.331, 1964.
- FRANKSSON, C.: *Organtransplantation hos manniska*. Svensk. Tandlak. T. 58 : 379, 1965.
- FRIEDLAENDER, S. y FRIEDLAENDER, A. H.: *Effect of adrenocorticotrophic hormone ACTH on bronchospasm in guinea pigs and on whealing reactions in human skin*. J. Allerg. 21 : 259, 1950.
- FULGINITI, U. A., SCRIBNER, R., GROTH, C. G., PUTNAM, C. W., BRETTSCHEIDER, L., SPENCER, G., PORTER, K. A. y STARZL, T. E.: *Infections in recipients of liver homografts*. N. Eng. Journ. Med. 279 : 619, 1968.
- FUNCK, M.: *Das antileukocytäre serum*. Zbl. Bakt. (Orig.) 27 : 670, 1900.
- FUSAROLI, P., SUSSI, P., ZANNINI, M. y DAGRADI, V.: *Problemi di anatomia chirurgica e tecnica operativa indirizzati al trapianto epatico settoriale (ricerche sul cadavere)*. En: Atti del I Congresso della Società dei Trapianti d'Organo. Edizione C.E.P.I. Roma, 1967 (págs. 307-317).
- GARNIER, H.: *Transplantation du foie chez le cochon. Approche chirurgicale*. Ann. Chir. Thor. Cardiov. 4 : 649, 1962.
- GEORGACOPULO, P.: *Il trapianto di fegato*. Minerva Chir. 19 : 658, 1964.
- GERMUTH, F. G. y OTTINGER, B.: *Effects of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) and of ACTH on Arthus reaction and antibody formation in the rabbit*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74 : 815, 1950.
- GIBERTINI, G., LODI, R., ZAMBARDA, E., MONTANARI, C., FERRARI, P., y BONDIOLI, A.: *Homotransplantation orthotopique de foie chez le chien. I. Problèmes et solutions techniques*. Rev. Int. Hépat. 15 : 1.517, 1965.
- GIBSON, T. y MEDAWAR, P. B.: *The fate of skin homografts in man*. J. Anat. London, 77 : 299, 1943.
- GLIEDMAN, M. L., PANGAN, J., MINKOWITZ, S., POPOWITZ, L. y KARLSON, K. E.: *Heterotopic liver transplantation after liver damage*. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 11 : 205, 1965.
- GLIEDMAN, M. L., PANGAN, J., MINKOWITZ, S., KOTTMEIER, POPOWITZ, L., KARLSON, K. E. y JOSEPHSON, A. J.: *Heterotopic liver transplantation after biliary obstruction*. J. Pediat Surg 2 : 144, 1967.

- GOLDBERG, I. H. y RABINOWITZ, M.: *Actinomycin D inhibition of deoxyribonucleic acid-dependent synthesis*. Science 136 : 315, 1962.
- GOMBOS, A., TISCHLER, V. y JACINA, J.: *Acquired tolerance of homologous kidney grafts in dogs*. Transpl. Bull. 26 : 433, 1960.
- GOMBOS, A., JACINA, J. y TISCHLER, V.: *Unlimited survival of homologous kidney grafts in dogs*. Transpl. Bull. 28 : 61, 1961.
- GOOD, R. A. y VARCO, R. L.: *A clinical and experimental study of agammaglobulinemia*. L. Lancet 75 : 245, 1955.
- GOOD, R. A., DALMASSO, A. P., MARTÍNEZ, C., ARCHER, O. K., PIERCE, J. C. y PAPERMASTER, B. W.: *The role of the thymus in development of immunological capacity in rabbits and mice*. J. Exp. Med. 116 : 773, 1962.
- GOODALL, R. G. W., HYNDMANN, W. W. y GURD, F. N.: *Studies on hypothermia in abdominal surgery. II. Occlusion of the vascular inflow to the liver*. Arch. Surg. 75 : 1.011, 1957.
- GOODRICH, E. O.: *Bibliography of liver transplantation*. Transplantation Bull. 26 : 464, 1960.
- GOODRICH, E. O.: *Bibliography of liver transplants*. Transplantation 2 : 438, 1964.
- GOODRICH, E. O., WELCH, H. F., NELSON, J. A., BEECHER, T. S. y WELCH, C. S.: *Homo-transplantation of the canine liver*. Surg. 39 : 244, 1956.
- GOODWIN, W. E., KAUFMAN, J. J., MIMS, M. M., TURNER, R. D., GLASSOCI, R., GOLDMAN, R. y MAXWELL, M. M.: *Human renal transplantation: clinical experiences with 6 cases of renal homotransplantation*. J. Urol. 89 : 13, 1963.
- GORER, P. A.: *The genetic and antigenic basis of tumor transplantation*. J. Path. Bact. 44 : 691, 1937.
- GORER, P. A.: *Antigenic basis of tumor transplantation*. J. Path. Bact. 47 : 231, 1938.
- GORER, P. A., LYMAN, S., SNELL, G. D.: *Studies on the genetic and antigenic basis of tumor transplantation. Linkage between a histocompatibility gene and «fused» in mice*. Proc. Roy. Soc. B. 135 : 499, 1948.
- GOWANS, J. L.: *The effect of the continuous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanaesthetized rats*. Brit. J. Exp. Path. 38 : 67, 1957.
- GOWANS, J. L., MCGREGOR, D. D., COWEN, D. M. y FORD, C. E.: *Initiation of immune responses by small lymphocytes*. Nature 196 : 651, 1962.
- GRAY, J. G., MONACO, A. P. y RUSSELL, P. S.: *Heterologous mouse antilymphocyte serum to prolong skin homografts*. Surg. Forum 15 : 142, 1964.
- GROGOROVSKI, I. M., DEMIKHOV, V. P. y GUGUSHVILL, L. L.: *Peresdka pecheni in experimenti*. Klin. Khirg. Kiev, 6 : 11, 1968.
- GROTH, C. G., BROWN, D. V., CLEAVELAND, J. D., CORDES, D. J., BRETTSCNEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Radioisotope scanning in experimental and clinical orthotopic liver transplantation*. Surg. Ginecol. Obstet. 127 : 808, 1968.
- GROTH, C. G., PORTER, K. A., OTTE, J. B., DALOZE, P. M., MARCHIORO, T. L., BRETTSCNEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Studies of blood flow and ultrastructural changes in rejecting and nonrejecting canine orthotopic liver homografts*. Surgery 63 : 658, 1968.
- GROTH, C. G.: *Praktiska resultat av organtransplantationer*. Lever. Nord. Med. 79 : 212, 1968.
- GROTH, C. G., BROWN, D. W., CLEAVELAND, J. D., CORDES, D. J., BRETTSCNEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Liver scans after orthotopic hepatic homotransplantation, biliary obstruction and desvascularization procedures*. Surg. Forum 19 : 350, 1968.

- GROTH, C. G., PORTER, K. A., DALOZE, P. M., HUGUET, C., SMITH, G. V., BRETTSCHEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Effect of ribonucleic acid perfusion on canine kidney and liver homograft survival*. Surgery 64 : 31, 1968.
- GROTH, C. G., PECHET, L. y STARZL, T. E.: *Coagulation during and after orthotopic transplantation the human liver*. Arch. Surg. 98 : 31, 1969.
- GRUBE, K.: *On the formation of glycogen in the artificially perfused liver*. J. Physiol. London, 29 : 276, 1903.
- GRUENWALD, P.: *Degenerative changes in the right half of the liver resulting from intra-uterine anoxia*. Am. J. Clin. Path. 19 : 801, 1949.
- GUTHRIE, C. G.: *Blood vessel surgery and its application*. Longmans Green and Co. New York, 1912 (pág. 246).
- GUTTMAN, T. D. y AUST, J. B.: *Acquired tolerance to homografts produced by homologous spleen cell injection in adult mice*. Nature 192 : 564, 1961.
- HABERMEHL, K. O. y DIEFENTHAL, W.: *Comparative studies on kidney, liver and muscle transplantations in various host organs*. Frank. Zeit. f. Path. 64 : 153, 1953.
- HACKMANN, C.: *The effect of actinomycins on experimental tumors*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 89 : 361, 1960.
- HAGIHARA, P. y ABSOLON, K. B.: *Experimental studies en homologous liver transplantation*. Surg. Ginecol. Obstet. 119 : 1.297, 1964.
- HALGRIMSON, C. G., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., PORTER, K. A., PETERS, G. N. y STARZL, T. E.: *Auxiliary liver transplantation: Effect of host portacaval shunt*. Arch. Surg. 93 : 107, 1966.
- HAMBURGER, J., VAYSSE, J., CROSNIER, J., AUVERT, J., LALANNE, C. M. y HOOPER, J. Jr.: *Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since 1959*. Am. J. Med. 32 : 854, 871, 1962.
- HAMBURGER, J., CROSNIER, J. y DORMONT, J.: *Observations in patients with a well tolerated homotransplanted kidney: Possibility of a new secondary disease*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 : 558, 1964.
- HAMMAR, J. A.: *Experimentelle untersuchung über die Rolle der Thymus bei der immunisierung*. Zeit. mikr-anat. Forsch. 44 : 425, 1938.
- HANSEN, H. J., VANDEVOORDE, J. P., BENNETT, K. J., GILES, W. G. y NADLER, S. B.: *Azaserine and thiopurines I. Inhibition of S-180 mouse tumor and antibody synthesis*. J. Lab. Clin. Med. 63 : 801, 1964.
- HARDY, J. D., WEBB, W. R., DALTON, M. L. Jr. y WALKER, G. R.: *Lung homotransplantation in man*. J.A.M.A. 186 : 1.065, 1963.
- HARDY, J. D.: *The transplantation of organs*. Surgery 56 : 685, 1964.
- HARRIS, T. N. y EHRICH, W. E.: *The fate of injected particulate antigens in relation to the formation of antibodies*. J. Exper. Med. 81 : 73, 1945.
- HARRIS, T. N., RHOADS, J. y STOAKES, J. A.: *A study of the role of the thymus and spleen in the formation of antibodies in the rabbit*. J. Immunol. 58 : 27, 1948.
- HATORI, T., AOKI, H., WANG, T. C., MATSUMURA, H. y FUNABIKI, T.: *An experimental study on the partial hepatic transplantation in dogs*. Japanese J. Transplantation 1 : 102, 1965.
- HAWN, C. V. Z., HUME, D. M., MERRILL, J. P. y MILLER, B. F.: *Pathological changes in eight human renal homotransplants*. Fed. Proc. 12 : 391, 1953.
- HEALEY, J. E. Jr.: *Anatomical problems in the transplantation of the canine liver*. J. Louisiana Med. Soc. 113 : 442, 1961.
- HEKTOEN, L.: *The influence of the x-ray on the production of antibodies*. J. Infect. Dis. 17 : 415, 1915.

- HEKTOEN, L.: *The effect of toluene on the production of antibodies*. J. Infect. Dis. 19 : 737, 1916.
- HEKTOEN, L.: *The effect of benzene on the production of antibodies*. J. Infect. Dis. 19 : 69, 1916.
- HEKTOEN, L.: *Further studies on the effects of the Roentgen ray on antibody formation*. J. Infect. Dis. 22 : 28, 1918.
- HEKTOEN, L.: *Further observations on effects of roentgenization and splenectomy on antibody formation*. J. Infect. Dis. 27 : 23, 1920.
- HEKTOEN, L. y CORPER, H. J.: *The effect of mustard gas (dichlorethylsulphid) on antibody formation*. J. Infect. Dis. 28 : 279, 1921.
- HERBERMAN, R. y STETSON, Ch. A.: *The expression of histocompatibility antigens on cellular and subcellular membranes*. J. Exper. Med. 121 : 533, 1965.
- HERRMANN, T. J.: *Oxygen and CO₂ content in the splanchnic and nonsplanchnic blood of dogs with portacaval transposition*. Surgery 60 : 1.229, 1966.
- HERXHEIMER, G., y JORNS, G.: *About formation of pigment and regeneration in liver transplants*. Beitr. Path. Anat. 75 : 157, 1926.
- HILL, R. B. Jr., DAHLING, B. E., STARZL, T. E. y RIFKIND, D.: *Death after transplantation: An analysis of sixty cases*. Amer. J. Med. 42 : 327, 1967.
- HILL, R. B. Jr., ROWLANDS, D. T. y RIFKIND, D.: *Infections pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation*. New Eng. J. Med. 271 : 1.021, 1964.
- HITCHINGS, G. H. y ELION, G. B.: *Activity of heterocyclic derivatives of 6-mercaptopurine and 6-thioguanine in adenocarcinoma 755*. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 3 (1) : 27, 1959.
- HITCHINGS, G. H. y ELION, G. B.: *Chemical suppression of the immune response*. Pharmacol. Rev. 15 : 365, 1963.
- HOADLEY, L.: *The differentiation of isolated chick primordia in chorioallantoic grafts: Part. II: The effect of the presence of the spinal cord, i.e., innervation, on the differentiation of the somitic region*. J. Exp. Zool. 42 : 143, 1925.
- HOEHN, R. J.: *Induction of tolerance to mouse tail skin homografts by combining paired immunosuppressive agents and cellular antigens*. Transplantation 3 : 131, 1965.
- HOLECKOVA, E., POUPA, O. y FABRY, P.: *Preservation of liver and muscle tissues explanted from rats adapted to intermittent cold*. Československá Fysiologie, 7 : 217, 1958.
- HOLMAN, E.: *Protein sensitization in iso skin grafting. Is the latter of practical value?* Surg. Gynecol. Obstet. 38 : 100, 1924.
- HOLTON, R. G.: *The differentiation of isolated liver and pancreatic primordia in chorioallantoic grafts*. Anat. Rec. 44 : 258, 1929-30.
- HUGUIER, J.: *A propos de l'intervention de M. Louis Michon sur la communication de M. Dermirleau intitulée: «Tentative d'homogreffe hepaticque*. Mem. Acad. Chir. 90 : 206, 1964.
- HUNT, A. C.: *Pathology of liver transplantation in the pig*. En: Read A. E. (ed.): *The Liver*. Butterworth & Co. Ltd. London, 1967 (pág. 337-349).
- HUNTLEY, R. T., TAYLOR, P. D., IWASAKI, Y., MARCHIORO, T. L., JEEJEEBHOO, H. y STARZL, T. E.: *The use antilymphocyte serum to potentiate canine homograft survival*. Surg. Forum 17 : 230, 1966.
- HUME, D. M., MERRILL, J. P. y MILLER, B. F.: *Homologous transplantation of human Kidneys*. J. Clin. Invest. 31 : 640, 1952.
- HUME, D. M., MERRILL, J. P., MILLER, B. F. y THORN, G. W.: *Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases*. J. Clin. Invest. 34 : 327, 1955.

- HUME, D. M., JACKSON, B. T., ZUKOSKI, C. F., LEE, H. M., KAUFMAN, H. M. y EGARHL, R. H.: *The homotransplantation of kidneys and of fetal liver and spleen after total body irradiation*. Ann. Surg. 152 : 354, 1960.
- HUME, D. M., MAGEE, J. H., KAUFMAN, H. J. Jr., RITTENBURY, M. S. y PROUT, G. R. Jr.: *Renal homotransplantation in man in modified recipients*. Ann. Surg. 158 : 608, 1963.
- HUME, D. M., MAGEE, J. H., PROUT, G. R. Jr., KAUFFMAN, H. M. Jr., CLEVELAND, R. H. BOWER, J. D. y LEE, H. M.: *Studies of renal homotransplantation in man*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 : 578, 1964.
- HUME, D. M.: *A technique of supernumerary liver implantation with staged portal flow in the splenic bed in dogs*. Postgrad. Surg. A.C.S. Meet, 1964.
- HUME, D. M., LEE, H. M., WILLIAMS, G. M., WHITE, H. J. O., FERRE, J., WOLF, J. S., PROUT, G. R., SLAPAK, M., O'BRIEN, J., KILPATRICK, S. J., KAUFFMAN, H. M. y CLEVELAND, R. J.: *The comparative results of cadaver and related donor renal homografts in man and the immunological implications of the outcome of second and paired transplants*. Ann. Surg. 164 : 352, 1966.
- HUMPHREY, J. H.: *The mechanism of Arthus reactions. II. The role of polymorphonuclear leucocytes and platelets in reserved passive reaction in the guinea pig*. Brit. J. Exp. Path. 36 : 283, 1955.
- HUNTLEY, R. T., TAYLOR, P. D., IWASAKI, Y., MARCHIORO, T. L., JEEJEEBHOY, H., PORTER, K. A., y STARZL, T. E.: *Use of antilymphocyte serum to prolong dog homograft survival*. Surg. Forum 17 : 230, 1966.
- IBUKA, K.: *Function of the autogenous kidney transplant*. Am. J. Med. Sci. 171 : 497, 1926.
- IBUKA, K.: *Function of the homogenous kidney transplant*. Am. J. Med. Sci. 171 : 420, 1926.
- ICONOMIDIS, M. G.: *Remarks on the regulation of the liver regeneration*. En: Recent advances in Gastroenterology. Vol. III. *The Proceedings of the Third World Congress of Gastroenterology*, Tokio 1966-7.
- IMMELMAN, E. J., PEACOCK, J. H., HOBBS, K. E. F., MITRA, S. K., HUNT, A. C., y BOWES, J. B.: *Recognition and prevention of intraoperative warm-ischaemia in liver transplantation*. Brit. Med. J. 2 : 220, 1968.
- INDERBITZIN, T.: *The relationship of lymphocytes delayed cutaneous allergic reactions and histamine*. Int. Arch. Allerg 8 : 150, 1956.
- INGLE, D. V.: *Atrophy of the thymus in normal and hypophysectomized rats following the administration of cortin*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 38 : 443, 1938.
- ISLAMI, A. H., PACK, G. T., SCHWARTZ, M. K., y SMITH, E. R.: *Regenerative hyperplasia of the liver following major hepatectomy: Chemical analysis of the regenerated liver and comparative nuclear counts*. Ann. Surg. 150 : 85, 1959.
- ISLAMI, A. H., PACK, G. T. y HUBBARD, J. C.: *The humoral factor in regeneration of the liver in parabiotic rats*. Surg. Gynecol. Obstet. 108 : 549, 1959.
- IWASAKI, Y., PORTER, K. A., AMEND, J., MARCHIORO, T. L., ZUHLKE, y STARZL, T. E.: *The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphoid plasma or serum and its protein fractions*. Surg. Gynecol. Obstet. 124 : 1, 1967.
- JABOULAY, M.: *Grefte de reins au pli du coude par soudures arterielles et veineuses*. Lyon Med. 107 : 575, 1906.
- JACOBSON, L. O., MARKS, E. K. y GASTON, E. O.: *Modification of radiation injury in the rabbit*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 91 : 135, 1956.
- JAFFE, W. P., SYMES, M. D. y TERBLANCHE, J.: *Observations on the immunological reactions of pigs*. En: Read A. E. (Ed.): *The Liver*. Butterworth & Co. Ltd. London, 1967 (págs. 331-357).

- JAROSLOW, B. N., BAFFES, T. G. y KETOLA, F. H.: *Attempts to establish immune tolerance by massive organ transplantation*. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs 9 : 135, 1963.
- JENSEN, C. O.: *Transplantation of mammary gland carcinoma in mice*. Zentralbl. Bakt. 34 : 28, 1903.
- JOSEPH, W. L., FONKALSRUD, E. W. y LONGMIRE, W. P. Jr.: *Hypotension induced by infusion of venous effluent following dog liver transplantation*. Surg. Forum 18 : 379, 1967.
- JOSEPH, W. L., FONKALSRUD, E. W., y LONGMIRE, W. P. Jr.: *Vasodepressive effects of the venous effluent canine liver allotransplantation*. J. Surg. Res. 8 : 367, 1968.
- KAHAN, B. D.: *Isolation of the soluble transplantation antigen*. Proc. Nat. Acad. Sci. 53 : 153, 1965.
- KALISS, N. y KANDUTSCH, A. A.: *Acceptance of tumor homografts by mice injected with antiserum. I. Activity of serum fractions*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91 : 118, 1956.
- KAMRIN, B. B.: *The use of globulins as a means of inducing acquired tolerance to parabiotic union*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 73 : 848, 1958.
- KAMRIN, B. B.: *Successful skin homografts in rats treated with fractions containing alpha-globulins*. Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 100 : 58, 1959.
- KANDUTSCH, A. A. y REINERT-WENCK, U.: *Studies on a substance that promotes tumor homograft survival (the «enhancing substance»)*. Its distribution and some properties. J. Exp. Med. 105 : 125, 1957.
- KASAI, Y. y MITO, M.: *Study of homotransplantation of the liver — problems at present and in the future*. Surg. Ther. Osaka. 15 : 594, 1966.
- KASHIWAGI, N., GROTH, C. G. y STARZL, T. E.: *Changes in serum haptoglobin and group specific component after orthotopic liver homotransplantation in humans*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128 : 247, 1968.
- KASHIWAGI, N., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., GUPTILL, J. y STARZL, T. E.: *Effect of homograft ischemia upon serum proteins after orthotopic liver transplantation*. Surgery 63 : 247, 1968.
- KASHIWAGI, N.: *Improvements in the preparation of heterologous antilymphocyte globulin with special reference to absorption and diethylaminoethyl cellulose batch production*. Surgery 65 : 477, 1969.
- KAUFFMAN, H. M., CLEVELAND, R. J., ROBERTS-SHAW, G. E., GRAHAM, W. H. y HUME, D. M.: *Inhibition of the afferent arc of the immune response to renal homografts by local graft radiation*. Surg. Gynecol. Obstet. 123 : 1.052, 1966.
- KAUPP, H. A., LAZARUS, R. E. y STARZL, T. E.: *Complete homotransplantation of liver after total hepatectomy in dogs*. Gastroenterology 38 : 794, 1960.
- KESTENS, P. J., AUSTEN, W. G. y McDERMOTT, W. V.: *Biochemical and physiological studies on the viable extracorporeal liver*. Surg. Forum 10 : 225, 1959.
- KESTENS, P. J. y McDERMOTT, W. V.: *Perfusion and replacement of the canine liver*. Surgery 50 : 196, 1961.
- KESTENS, P. J.: *Value of perfusion of the liver for the purpose of its transplantation*. Rev. Medicochir. Mal Foie 41 : 51, 1966.
- KESTENS, P. J.: *Interêt de la perfusion du foie en vue de sa transplantation*. Rev. Medicochir. Mal Foie 40 : 275, 1965.
- KESTENS, P. J., LAMBOTTE, L., HASSOUN, R., ALEXANDRE, G., HAXHE, J. J. y MORELLE, J.: *Perfusion du foie human preparatoire a la greffe*. Mem. Acad. Chir. Paris, 92 : 767, 1966.
- KESTENS, P. J.: *Le traitement de l'insuffisance hépatique grave et le problème de la transplantation du foie*. Bruxelles Med. 47 : 329, 1967.

- KESTENS, P. J. y MIKAELOFF, P.: *Lecture*. En: Seiffert, K. E. y Geissendorfer, R. (eds.). *Transplantation von Organen und Geweben*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1967 (pág. 116).
- KESTENS, P. J., MIKAELOFF, P., HAXHE, J. J., DUREAU, G., ALEXANDRE, G., RASSAT J. P., CUIILLERET, J., HASSOUN, A., DUBERNARD, L. M., DESCOTES, J. y MORELLE, J.: *Homotransplantation of the canine liver after hypothermic perfusion of long duration*. Bull. Soc. Int. Chir. 25 : 647, 1966.
- KESTENS, P. J., MIKAELOFF, P., HAXHE, J. J., DUREAU, G., ALEXANDRE, G., RASSAT, J. P., CUIILLERET, J., HASSOUN, A., DUBERNARD, L. M., MALDAQUE, P., DESCOTES, J. y MORELLE, J.: *Homotransplantation orthotopique du foie après perfusion de longue durée, en hypothermie chez le chien*. Acta Chir. Bel. 65 : 197, 1966.
- KIRSNER, J. B.: *Transplantation of digestive organs—new organs for old?* Gastroenterology, 47 : 107, 1964.
- KISSMEYER-NIELSEN, F.: *Transplantation of Menneskelige Organs*. Munksgaard, Copenhagen, 1968.
- KLEIN, H.: *Liver tear with post traumatic transplant of liver tissue into the abdominal cavity*. Zentralbl. Allg. Path. 87 : 349, 1951.
- KLION, F. M. y SCHAFFNER, F.: *The ultrastructure of acidophilic «Councilman-like» bodies in the liver*. Amer. J. Path. 48 : 755, 1966.
- KLION, F. M. y SCHAFFNER, F.: *Ultrastructural features of canine hepatic auxiliary transplant rejection*. Exp. Molec. Path. 6 : 361, 1967.
- KNAKE, E.: *On transplantation of liver tissue*. Virchows Archv. 319 : 321, 1950.
- KNAKE, E.: *Quelques études sur la disposition de reproduction des autogreffes de foie chez le rat*. Lyon Chir. 58 : 105-11, 1962.
- KOLFF, W. J.: *New ways of treating uraemia: The artificial kidney, peritoneal lavage, intestinal lavage*. J. and A. Churchill Ltd. London, 1947.
- KOROSTOVTSOVA, N. V. y VENDESKII, A. A.: *Problem gomotransplantatsii pechini*. Vestn. Khir. Grekov. 97 : 135, 1966.
- KORT, W. J., WOLFF, E. D. y EASTHAM, W. N.: *Heterotopic auxiliary liver transplantation in rats. Use of the infrahepatic vena cava as the efferent vessel*. Transplantation 12 : 415, 1971.
- KOUNTZ, S. L. y COHN, R.: *Prolonged survival of renal homograft by simultaneous splenectomy and splenic homotransplantation*. Surg. Forum 13 : 59, 1962.
- KOUNTZ, S. L., WILLIAMS, M. A., WILLIAMS, P. L., KAPROS, C. y DEMPSTER, W. J.: *Mechanism of rejection of homotransplanted kidneys*. Nature. (London) 199 : 257, 1963.
- KRAUS, R. y SCHIFFMANN, J.: *Sur l'origine des anticorps. Précipitines et agglutinines*. Ann. Inst. Pasteur 20 : 225, 1906.
- KROHMER, J. S. y BONTE, F. J.: *Scintillation scanning of liver*. Am. J. Roentgenol. 88 : 269, 1962.
- KROHN, P. C.: *The influence of spleen en homograft reaction*. Transplantation Bull. 1 : 21, 1953.
- KRUMBHAAR, E. B. y KRUMBHAAR, H. D.: *The blood and bone marrow in yellow cross gas mustard gas) poisoning: changes produced in the bone marrow of fatal cases*. J. Med. Res. 40 : 497, 1919.
- KUKRAL, J. C., LITTLEJOHN, M. H., BUTZ, G. W. Jr. y STARZL, T. E.: *Biochemical studies of the homotransplanted canine liver*. Surg. Forum 12 : 112, 1961.
- KURRAL, J. C., LITTLEJOHN, M. H., WILLIAMS, R. K., PANCNER, R. J., BUTZ, G. W. Jr. y STARZL, T. E.: *Hepatic function after canine liver transplantation*. Arch. Surg. 85 : 157, 1962.



- KUKRAL, J. C., LITTLEJOHN, M. H., WILLIAMS, R. K., BUTZ, G. W. Jr., PANCNER, R. J. y STARZL, T. E.: *Biochemical studies of the homotransplanted canine liver*. Gastroenterology 42 : 472, 1962.
- KURRAL, J. C., RIVERON, E., WEAVER, J., NEYMAN, B., VAITYS, S., BARRETT, B. y STARZL, T. E.: *Metabolism of plasma protein fractions after orthotopic homografts and autografts of the dog liver*. Surg. Forum 17 : 218, 1966.
- KUSS, R., TEINTURIER, J. y MILLIEZ, P.: *Quelques essais de greffes de rein chez l'homme*. Med. Acad. Chir. 77 : 755, 1951.
- KUSS, R., LEGRAIN, M., CAMEY, M., DEJARMENIEN, J., MATHE, G., NEDEY, R. y VOURC'H, C.: *Homotransplantation renale chez l'homme (a propos de 3 cas)*. Mem. Acad. Chir. 87 : 183, 1961.
- KUSS, R., LEGRAIN, M., MATHE, G., NEDEY, R. y CAMEY, M.: *Homotransplantation renale chez l'homme hors de tout lieu de parenté. Survie jusqu'au dix-septième mois*. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol. 10 : 1.048, 1962.
- KUSS, R., LEGRAIN, M., MATHE, G., NEDEY, R. y CAMEY, M.: *Homologous human kidney transplantation*. Postgrad. Med. J. 38 : 528, 1962.
- KUSS, R.: *A propos de la communication de M. Demirleau intitulée: «Tentative d'homogreffe hépatique»*. Mem. Acad. Chir. 90 : 207, 1964.
- KUSTER, G., SHORTER, R. G., DAWSON, B. y HALLENBECK, G. A.: *Effect of allogeneic hepatic transplantation between Dalmatian and mongrel dogs on urinary excretion of uric acid*. Surg. Forum 18 : 360, 1967.
- LANDSTEINER, K.: *Individual differences in human blood*. Science 73 : 403, 1931.
- LANGENDORFF, H., KOCH, R. y SAUER, H.: *Studies on biological protection against irradiation. III. The effects of spleen protection and of spleen and liver implants on the survival rate of roentgen irradiated mice*. Strahlentherapie, 93 (2): 274, 1954.
- LARGIADER, F.: *Gegenwartiger Stand der Transplantation von ganzen Organen*. Wiederbelebung Organersatz 4 : 35, 1967.
- LARSON, D. L. y TOMLINSON, L. J.: *Quantitative antibody studies in man. I. The effect of adrenal insufficiency and of cortisone on the level of circulating antibodies*. J. Clin. Invest. 30 : 1.451, 1951.
- LAWLER, R. H., WEST, J. W., McNULTY, P. H., CLANCY, E. J. y MURPHY, R. P.: *Homotransplantation of the kidney in the human*. Jour. Am. Med. Ass. 144 : 844, 1950.
- LAWLER, R. H., WEST, J. W., McNULTY, P. H., CLANCY, E. J. y MURPHY, R. P.: *Homotransplantation of the kidney in the human. Supplemental report of a case*. J.A.M.A. 147 : 45, 1951.
- LEE, S. y EDGINGTON, T. S.: *Liver transplantation in the rat*. Surg. Forum 17 : 220, 1966.
- LEE, S. y EDGINGTON, T. S.: *Heterotopic liver transplantation utilizing inbred rat strains. I. Characterization of allogeneic graft rejections and the effects of biliary obstruction and portal vein circulation on liver regeneration*. Am. J. Path. 52 : 649, 1968.
- LEFEBVRE, L.: *Transplantation prolongée des reins au cou*. Arch. Inter. de Physiol. 57 : 110, 1949.
- LEFEBVRE, L.: *Reins au cou préalablement perfusés et conservés á basse temperature*. Comp. Rend. Soc. de Biol. 145 : 1.895, 1951.
- LEGER, L., MARCENAC, N., MATHE, G., PATEL, J. C., NEVEUX, J. Y., CHAPUIS, Y., LENRIOT, J. P., TUBIANA, M., LEROY, G., LEMAIGRE, G. y FRENOY, P.: *Etat actuel de notre expérience de la transplantation hépatique chez l'animal*. Mem. Acad. Chir. Paris. 91 : 289, 1965.
- LEGER, L., CHAPUIS, Y. y LENRIOT, J. P.: *La transplantation du foie. Etat actuel. Perspectives d'avenir*. Franç. Etud. Clin. Biol. 11 : 339, 1966.

- LEGER, L., CHAPUIS, Y., NEVEUX, J. Y., LENRIOT, J. P., PATEL, J. C., LANGRAND, L., WOELL G. y FRENOY, P.: *Etude expérimentale des possibilités de survie hépatique en vue d'épuration et de transplantation*. Mém. Acad. Chir. Paris. 92 : 497, 1966.
- LEGER, L., MARCENAC, N., MATHE, G., PATEL, J. C., NEVEUX, J. Y., CHAPUIS, Y., LENRIOT, J. P., TUBIANA, M., LEROY, G., LEMAIGRE, G. y FRENOY, P.: *Notre expérience de la transplantation hépatique chez l'animal*. Rev. Int. Hepat. 15 : 1.531, 1965.
- LEGER, L., MARCENAC, N., TUBIANA, M., PATEL, J. C., NEVEUX, J. Y., CHAPUIS, Y., LENRIOT, J. P., LEROY, G. y FRENOY, P.: *Transplantation hétérotopique de foie chez le chien. Scintigraphie de contrôle au trente-huitième jour*. Mem. Acad. Chir. Paris, 91 : 148, 1965.
- LEPORE, M. J. y MARTEL, A. J.: *Plasmapheresis in hepatic coma*. Lancet, 1967.
- LETTERER, E.: *Observation on pieces of liver transplanted into the abdominal cavity*. Verh. Dent. Path. Ges. 27 : 254, 1943.
- LEVEY, R. H. y MEDAWAR, P. B.: *Nature and mode of action of antilymphocytic antiserum*. Proc. Nat. Acad. Sci. Washington. 56 : 1.130, 1966.
- LEVEY, R. H. y MEDAWAR, P. B.: *Some experiments on the action of antilymphoid antisera*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 129 : 164, 1966.
- LEVIN, P. y KINNELL, J.: *Successful cardiac resuscitation despite prolonged silence of EEG*. Arch. Intern. Med. 117 : 557, 1966.
- LEVY, R. H., TRANIN, N. y LAW, L. W.: *Evidence for function of thymic tissue in diffusion chambers implanted in neonatally thymectomized mice: Preliminary report*. J. Nat. Cancer Inst. 31 : 199, 1963.
- LEWIS, F. J. y WANGENSTEEN, O. H.: *Penicillin in the treatment of peritonitis due to liver autolysis in dogs*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 73 : 533, 1950.
- LEXER, E.: *Generalities on free transplantation: Die freien Transplantationen*. F. Enke, Stuttgart, 1924.
- LIN, T. Y. y CHEN, C. C.: *Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man*. Ann. Surg. 162 : 959, 1965.
- LIN, T. Y.: *The results of hepatic lobectomy for primary carcinoma of the liver*. Surg. Gynecol. Obstet. 123 : 289, 1966.
- LINDSLEY, D. L., ODELL, T. T. y TAUSCHE, F. G.: *Implantation of functional erythropoietic elements following total body irradiation*. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 90 : 512, 1955.
- LITTLE, C. C. y TYZZER, E. E.: *Further experimental studies on the inheritance of susceptibility to a transplantable tumour, carcinoma (J. w. A.) of the Japanese waltzing mouse*. J. Med. Res. 33 : 393, 1916.
- LITTLE, C. C.: *The genetics of tissue transplantation in mammals*. J. Cancer Res. 8 : 75, 1924.
- LITTLE, C. C. y JOHNSON, B. W.: *The inheritance of susceptibility to implants of splenic tissue in mice*. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 19 : 163, 1922.
- LITTLE, P. A., OLESON, J. J. y ROESCH, P. K.: *The effect of pteroylglutamic acid on some immune responses of chicks*. J. Immunol. 65 : 491, 1950.
- LILLIE, F. R.: *The theory of the free-martin*. Science 43 : 611, 1916.
- LOCALIO, S. A. y SALTZ, N. D.: *Regeneration of the liver following massive destruction as a result of trauma*. Surgery 27 : 282, 1950.
- LOEB, L.: *On transplantation of tumors*. Jour. of Med. Research 6 : 28, 1911.

- LOEB, L.: *Ueber Entstehung eines sarkoms nach Transplantation eines Adenocarcinom einer japanischen Maus.* Zeitschr. f. Krebsforsch. 7 : 80, 1908.
- LOEB, L.: *Transplantation and individuality.* Biol. Bull. 40 : 143, 1921.
- LOEB, L.: *The individuality differential and the reactions against transplanted tissues and tumours with particular reference to the lymphocyte reaction.* Jour. Cancer. Res. 10 : 252, 1926.
- LOEB, L.: *Transplantation and individuality.* Phys. Rev. 10 : 547, 1930.
- LOEB, L.: *The biological bases of individuality.* Charles Thomas. Springfield, 1945.
- LONG, J. B. y FAVOUR, C. B.: *The ability of ACTH and cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity.* Bull. Hopkins Hosp. 87 : 186, 1950.
- LONGMIRE, W. P. y SMITH, S. W.: *Homologous transplantation of tissues.* AMA. Arch. Surg. 62 : 443, 1951.
- LONGMIRE, W. P. y MARABLE, S. A.: *Clinical experiences with major hepatic resections.* Ann. Surg. 154 : 460, 1961.
- LONGMIRE, W. P. Jr.: *Hepatic surgery: Trauma, tumors and cysts.* Ann. Surg. 161 : 1, 1965.
- LOPUKHIN, I., BEREZOV, I., ERMOLOV, A. S. et al: *Eksperiment tal'naia gomotransplantatsiia pecheni.* Eksp. Khir. Anest. 11 : 3, 1966.
- LORENZ, E., UPHOFF, D., REID, T. R. y SHELTON, E.: *Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections.* J. Nat. Cancer Inst. 12 : 197, 1951.
- LORTAT-JACOB, J. L. y ROBERT, H. G.: *Hepatectomie droite réglée.* Presse. Med. 60 : 549, 1952.
- LOYUDICE, F.: *Transplante de Hígado. Consideraciones.* Prensa Med. Argent. 54 : 1.441, 1967.
- MCBRIDE, R. A., WHEELER, H. B., SMITH, L. L., MOORE, F. D. y DAMMIN, G. J.: *Homo-transplantation of the canine liver as an orthotopic vascularized graft. Histological and Functional correlations during residence in the new host.* Am. J. Path. 41 : 501, 1962.
- MCDERMOTT, W. V. Jr., GREENBERGER, N. J., ISSELBACHER, K. J. y WEBER, A. L.: *Major hepatic resection: diagnostic techniques and metabolic problems.* Surgery 54 : 56, 1963.
- MCGOWAN, M. A.: *Some investigations into the problem of the origen of immune body.* Jour. Path. Bact. 15 : 262, 1911.
- MCGREGOR, D. D. y GOWANS, J. L.: *Antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct.* J. Exp. Med. 117 : 303, 1963.
- MCGREGOR, D. D. y GOWANS, J. L.: *Survival of homografts of skin in rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct.* Lancet 1 : 629, 1964.
- MCINDOE, A. H.: *The structure and arrangement of the bile canaliculi.* Arch. Pathol. 6 : 598, 1928.
- MCINTOSH, D. A., MCPHAUL, J. J. J., PETERSON, E. W., HARVIN, J. S., SMITH, J. R., COOK, F. E. Jr. y HUMPHREYS, J. W. Jr.: *Homotransplantation of a cadaver neoplasm and a renal homograft.* J.A.M.A. 192 : 1.171, 1965.
- MCLEAN, L. D., ZAK, S. J., VARCO, R. L. y GOOD, R. A.: *The role of the thymus in antibody production: an experimental study of the immune response in thymectomized rabbits.* Transpl. Bull. 4 : 21, 1957.
- MCDERMOTT, W. V. Jr., PIKULA, J. V. y BROWN, H.: *Surgery of the liver.* Gastroenterology 53 : 778, 1967.
- McKNEALLY, M. F., ATAI, M., OLIVERA, F. E. y KELLY, W. D.: *Salvage of cadaver organs with left heart bypass.* Surg. Forum 16 : 272, 1965.

- MAIN, J. M. y PREHN, R. T.: *Successful skin homografts after the administration of high dosage irradiation and homologous bone marrow*. J. Nat. Cancer Inst. 15 : 1.023, 1955.
- MALLET-GUY, P., MICHOUlier, J., BERNARD, L. e IMBERT, J. C.: *Documents experimentaux sur la transplantation supplétive du foie en regime portal*. Lyon Chirur. 62 : 481, 1966.
- MALLURET, J., COEUR, P., MIKAELOFF, P. y DUMONT, L.: *Etude histologique et histochemique du foie de chien après transplantation orthotopique*. C. R. Soc. Biol. Paris, 160 : 1.430, 1966.
- MALMGREN, R. A., BENNISON, B. E. y MCKINLEY, T. W. Jr.: *Reduced antibody titers in mice treated with carcinogenic and cancer chemotherapeutic agents*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79 : 484, 1952.
- MANN, F. C.: *Experimental Pathology of the liver. III. The effect of diverting the portal blood on the restoration of the liver after partial removal*. Arch. Path. Chicago, 12 : 787, 1931.
- MANNICK, J. A., LOCHTE, H. L. Jr., ASHLEY, C. A., THOMAS, E. D. y FERREBEE, J. W.: *A functioning kidney homotransplant in the dog*. Surgery 46 : 821, 1959.
- MANNICK, J. A. y SCHMID, K.: *Prolongation of allograft survival by an alpha globulin isolated from normal blood*. Transplantation 5 : 1.231, 1967.
- MANNICK, J. A.: *The current status of immunosuppressive therapy*. Surgery 67 : 711, 1970.
- MARCEL, M. y LEGER, L.: *De l'homotransplantation hépatique chez l'animal*. Presse Med. 72 : 811, 1964.
- MARCEMAC, N., LEGER, L., PATEL, J. C., NEVEUX, J. Y., CAZES, B., CHAPUIS, Y., LEROY, G., PATEL, A. y LEMAIGRE, G.: *Premier bilan de notre experience de transplantation hépatique chez l'animal*. Presse. Med. 72 : 811, 1964.
- MARCHAL, G., SOLASSOL, C., BALMES, M., BOUSQUET, M., MICHEL, H. y PANTEL, M. T.: *Homotransplantation heterotopique du foie chez le chien*. Montpellier Chir. 12 : 369, 1966.
- MARCHIORO, T. L., HUNTLEY, R. T., WADDELL, W. R. y STARZL, T. E.: *Extracorporeal perfusion for obtaining postmortem homografts*. Surgery 54 : 900, 1963.
- MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., BROWN, B. I., FARIS, T. D., HERRMANN, T. J., SUDWEEKS, A. y STARZL, T. E.: *The specific influence of nonhepatic splanchnic venous blood flow on the liver*. Surg. Forum 16 : 200, 1965.
- MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., DICKINSON, T. C., FARIS, T. D. y STARZL, T. E.: *Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 121 : 281, 1965.
- MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., BROWN, B. I., OTTE, J. B. y STARZL, T. E.: *The effect of partial portacaval transposition on the canine liver*. Surgery 61 : 723, 1967.
- MARCHIORO, T. L., WADDELL, W. R. y STARZL, T. E.: *Use of extracorporeal cadaver perfusion for the preparation of organ homografts*. Circulation 28 : 762, 1963.
- MARCHIORO, T. L., WADDELL, W. R. y STARZL, T. E.: *Use of extracorporeal cadaver perfusion for preparation of organ homografts*. Surg. Forum 14 : 174, 1963.
- MARKOWITZ, J. y otros: *Experimental Surgery*. The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1964.
- MARTIN, C. M., GORDON, R. S. y MCCULLOUGH, M. B.: *Acquired hypogammaglobulinemia in an adult*. N. Eng. J. Med. 254 : 449, 1956.
- MARTIN, D. C., RUBINI, M., y ROSEN, V. J.: *Cadaveric renal homotransplantation with inadvertent transplantation of carcinoma*. J.A.M.A. 192 : 752, 1965.
- MARTÍNEZ, C., KERSEY J., PAPERMASTER, B. W. y GOOD, R. A.: *Skin homograft survival in thymectomized mice*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109 : 193, 1962.

- MARTÍNEZ, C., SMITH, J. M., BLAESE, M. y GOOD, R. A.: *Production of immunological tolerance in mice after repeated injections of disrupted spleen cells*. J. Exper. Med. 118 : 743, 1963.
- MARSHALL, A. H. E. y WHITE, R. G.: *Experimental thymic lesions resembling those of myasthenia gravis*. Lancet 1 : 1.030, 1961.
- MARZOLI, G. P., CURRI, G., SERIO, G., RADIN, S., ZUIN, R., DINTER, L., PISCITELLI, M., DAGRADI, V. y ZANNINI, M.: *Ricerche sperimentali sulla sostituzione epatica*. Minerva Med. 58 : 2.182, 1967.
- MARZOLI, G. P., RADIN, S. y SERIO, G.: *Considerazioni sui trapianti sperimentali ausiliari di fegato (settoriali e totali)*. En: Cortesini R. (ed.): *Progressi in Chirurgia dei Trapianti*. Edizioni C.E.P.I. Roma, 1967 (págs. 285-295).
- MASON, E. C., DAVIDSON, E. C., MATTEW, C. W. y RASTELLO, P. B.: *Study of tissue (liver) autolysis «in vitro»*. I. Blood changes: physical & chemical. J. Lab. Clin. Med. 10 : 662, 1924-25.
- MATSUSHIMA, Y., TEDO, I. y HAYS, O. M.: *Augmentation of in vitro rat liver cell growth with calf serum draw following partial hepatectomy*. Surg. Forum 18 : 368, 1967.
- MATTSON, W. V. Jr. y TURCOTTE, J. G.: *Survival and metabolism in experimental endogenous hepatic coma*. Surg. Gynecol. Obstet. 128 : 557, 1969.
- MAYER, D. J. y DUMONT, A. E.: *Prolonged survival of skin homografts following diversion of thoracic duct lymph*. Surg. Forum 14 : 194, 1963.
- MEDAWAR, P. B.: *The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits*. J. Anat. London, 78 : 176, 1944.
- MEDAWAR, P. B.: *Second study of behavior and fate of skin homografts in rabbit*. J. Anat. London, 79 : 157, 1945.
- MEDAWAR, P. B.: *Immunity to homologous grafted skin. I. The suppression of cell division in grafts transplanted to immunised animals*. Brit. J. Exp. Path. 27 : 9, 1946.
- MEDAWAR, P. B.: *Immunity to homologous grafted skin. II. The relationship between the antigens of blood and skin*. Brit. J. Exp. Path. 27 : 15, 1946.
- MEDAWAR, P. B.: *Immunology of transplantation*. Harvey lect. 52 : 144, 1958.
- MEDAWAR, P. B.: *The use of antigenic tissue extracts to weaken the immunological reaction against skin homografts in mice*. Transplantation 1 : 21, 1963.
- MEDAWAR, P. B.: *Transplantation of tissues and organs*. Brit. M. J. 21 : 97, 1965.
- MEEKER, W., CONDIE, R., WEINER, D., VARCO, R. L. y GOOD, R. A.: *Prolongation of skin homograft survival in rabbits by 6-MP*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102 : 459, 1959.
- MEHREZ, I. O., NABSETH, D. C., KETIS, B. P., APOSTOLOU, K., GOTTLIEB, L. S. y DETERLING, R. A. Jr.: *Homotransplantation of the canine liver: a new technic*. Ann. Surg. 1959 : 416, 1964.
- MERCATI, U., MORETTINI, D. y PASQUINI, F.: *Su di una nuova tecnica di trapianto epatico*. Chir. Ital. 19 : 1, 1967.
- MERCENAC, N., LEGER, L., PATEL, J. C., NEVEUX, J. Y., CAZES, B., CHAPUIS, Y., LEROY, G., PATEL, A. y LEMAIGRE, G.: *Premier bilan de notre experience de l'homotransplantation hépatique chez l'animal*. Presse Med. 72 : 811-5, 1964.
- MERRILL, D. A., KIRKPATRICK, C. H., WILSON, W. E. C. y RILEY, C. M.: *Change in serum haptoglobin type following human liver transplantation*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116 : 748, 1964.
- MERRILL, J. P., THORN, G. W., WALTER, C. W., CALLAHAN, E. V. III y SMITH, L. H. Jr.: *Use of artificial kidney. I. Technique*. J. Clin. Invest. 29 : 412, 1950.
- MERRILL, J. P., MURRAY, J. E., HARRISON, J. H. y GUILD, W. R.: *Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins*. J.A.M.A. 160 : 277-82, 1956.

- MERRILL, J. P., MURRAY, J. E., HARRISON, J. H., FRIEDMAN, E. A., DEALY, J. B. Jr. y DAMMIN, G. J.: *Successful homotransplantation of the kidney between non-identical twins*. N.E.J.M. 262 : 1.251, 1960.
- MERRILL, J. P., CRONKITE, E. P., SCHIFFER, L. M. y CARPENTER, C. B.: *Extracorporeal irradiation as an adjunct to immunosuppression*. Transplantation 4 : 541, 1966.
- MERSHEIMER, W. L., SMITH, J., ANTONELLI, M., ROSENTHAL, W., TRESER, G., CREE, I., GOLDSTEIN, R., LA PORTA, A. y BIZZARRI, D.: *A liver transplant*. Minnesota Med. 50 : 1.323, 1967.
- METCALF, D.: *The thymic lymphocytosis-stimulating factor*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 73 : 113, 1958.
- METCALF, D.: *Delayed effect of thymectomy in adult life on immunological competence*. Nature. (London) 208 : 1.336, 1965.
- METCHNIKOFF, E.: *Etudes sur la résorption des cellules*. Ann. Inst. Pasteur. Paris, 13 : 737, 1899.
- MICHON, L., HAMBURGER, J., OECONOMOS, N., DELINOTTE, P., RICHET, G., VAYSSE, J. y ANTOINE, B.: *Une tentative de transplantation renale chez l'homme: aspects médicaux et biologiques*. Presse Med. 61 : 1.419, 1953.
- MICHON, L.: *A propos de la communication de M. Dermileau intitulée: «Tentative d'homogreffes hépatique»*. Mem. Acad. Chir. 90 : 181-2, 1964.
- MICHOULIER, J., BERNARD, L., IMBERT, J. C., FORAY, J., y LEROY, J.: *Etude expérimentale, le foie restant en place, des transplantations hépatiques supplétives à régime portal*. Mem. Acad. Chir. Paris, 92 : 548, 1966.
- MIENY, C. J. y EISEMAN, B.: *Perfusion storage of excised livers*. Surg. Forum 18 : 374, 1967.
- MIENY, C. J., HOMATAS, J. MOORE, A. R. y EISEMAN, B.: *Limiting functions of a preserved liver homograft*. Gastroenterology 55 : 179, 1968.
- MIENY, C. J. y EISEMAN, B.: *Liver preservation: Unperfused cold storage and continuous cold perfusion*. Surgery 63 : 923, 1968.
- MIENY, C. J.: *The nature of the rejection response in pig liver homotransplants*. S. Afr. Med. J. 42: 670, 1968.
- MIENY, C. J., MOORE, A. R., HOMATAS, J. y EISEMAN, B.: *Homotransplantation of the liver in pigs*. S. Afr. J. Surg. 5 : 109, 1967.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., CHABERT, M., DUBERNARD, M., DESCOTES, J., BELLEVILLE, J., COEUR, P., DUBOIS, P., DUMONT, J. L., ESPINASSE, P., MALLURET, J., MONNIER, J. C., RICHARD, G. B., THIVOLLET, J. y TRONCHON, J.: *Survie de trois mois après transplantation hépatique avec hepatectomie totale du receveur chez le chien*. Presse Med. 73 : 1.679, 1965.
- MIKAELOFF, P., KESTENS, P. J., DUREAU, G., RASSAT, J. P., HAXHE, J. J., ALEXANDRE, G., DUBERNARD, J. M., CUILLIRET, J., HASSOUN, A., MALDAGUE, P., MORELLE, J., y DESCOTES, J.: *Transplantation orthotopique du foie chez le chien après conservation de l'organe par perfusion*. Mem. Acad. Chir. Paris, 91 : 711, 1965.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., CHABERT, M., DUMONT, L., BELLEVILLE, J., TRONCHON, J., MALLURET, J. y DESCOTES, J.: *Transplantation orthotopique de foie chez le chien. Technique et résultats*. Mem. Acad. Chir. Paris, 91 : 286, 1965.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., DUBERNARD, J. M., BELLEVILLE, J., MALLURET, J., TRONCHON, J., JAUBERT DE BEAUJE, M. y DESCOTES, J.: *Bilan de 100 transplantations hépatiques chez le chien avec hépatectomie totale du receveur*. Ann. Chir. Infant. 6 : 81, 1965.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., DUBERNARD, J. M., VUILLARD, P., SPAY, G., PHILLIPE, M., BELLEVILLE, J., COEUR, P., CREYSSSEL, R., DUBOIS, P., DUMONT, L., DUGNESNU, J., ESPINASSE, P., MALLURET, J., RICHARD, G. B., TRONCHON, J. y

- DESCOTES, J.: *Transplantation orthotopique du foie chez le chien. II. Traitement immunosuppressif (Imuran et actinomycine)*. Ann. Chir. Thorac. Cardiov. 4 : 649, 1965.
- MIKAELOFF, P., KESTENS, P. J., DUREAU, G., RASSAT, J. P., HAXHE, J. J., ALXANDRE, G. P. J., DUBERNARD, J. M., CUILLERET, J., HASSOUN, A., MALDAGUE, P. y MORIAU, M.: *Conservation du foie en vue de la transplantation. II. Transplantation orthotopique du foie après perfusion*. Rev. Int. Hépat. 15 : 1.401, 1965.
- MIKAELOFF, P., RASSAT, J. P., BOMEL, J., GEORGE, P., POURCELOT, L., MALLURET, J., VUILLARD, P. y DESCOTES, J.: *Transplantation hépatique expérimentale: Phénomènes vasculaires au cours du rejet spontanée*. Proceedings of the European Dialysis and Transplantation Association, 1966.
- MIKAELOFF, P.: *Transplantation Hépatique: Etude expérimentale*. Simep Editions. Lyon, 1967.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., CHABERT, M. y DESCOTES, J.: *Transplantation orthotopique du foie chez le chien*. Lyon Chir. 61 : 423, 1965.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., CHABERT, M. y DESCOTES, J.: *Réaction immunologique et traitement immunosuppressif dans la transplantation hépatique chez le chien. Discussion following presentation of film*. Lyon Med. 213 : 1881, 1965.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., CHABERT, M., DESCOTES, J., DUMONT, L., BELLEVILLE, J., TRONCHON, J. y MALLURET, J.: *Transplantation orthotopique du foie chez le chien. I. Problèmes techniques, étude de la réaction de rejet spontanée*. Ann. Chir. Thorac. Cardiov. 4 : 268, 1965.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., DUBERNARD, L. M., BELLEVILLE, J., COEUR, P., MALLURET, J., TRONCHON, J., BOMEL, J., RICHARD, G. B. y DESCOTES, J.: *Notre expérience de la transplantation orthotopique et hétérotopique du foie chez le chien*. Rev. Medicochir. Mal. Foie 41 : 51, 1966.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., DUBERNARD, L. M., BOMEL, G. y DESCOTES, J.: *Nash opyt transplantatsii pecheni*. Khirurgiia. Moskva, 43 : 53, 1967.
- MIKAELOFF, P., DUREAU, G., RASSAT, J. P., DUBERNARD, J. M., BOMEL, J. y DESCOTES, J.: *Notre expérience de la transplantation hépatique*. Chirurgiia U.R.S.S., 1967.
- MIKAELOFF, P., PICHLMAYR, R., RASSAT, J. P., MESSMER, K., BOMEL, J., TIDOW, G., ETIENNE-MARTIN, M., MALLURET, J., BELLEVILLE, P., JOUVENCEAU, A., FALCONNET, J., DESCOTES, J. y BRENDÉL, W.: *Homotransplantation orthotopique du foie chez le chien: Traitement immuno-dépresseur par serum antilymphocyte*. La Presse Med. 75 : 1.967, 1967.
- MIKAELOFF, P., LEVRAT, R., NESMOZ, P., RASSAT, J. P., PHILLIPE, M., DUBERNARD, J. M., RAMEAU, A. y BEL, A.: *Transplantation hépatique chez le rat*. Presse Med. 76 : 1.321 1968.
- MILLER, C. L.: *Recovery from irradiation following the administration of cultured tissues*. Nature 178 : 142, 1956.
- MILLER, J. F. A. P.: *Immunological function of the thymus*. Lancet 2 : 748, 1961.
- MILLER, J. F. A. P.: *Role of the thymus in transplantation immunity*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 99 : 340, 1962.
- MILLER, J. F. A. P.: *Immunity and the thymus*. Lancet 1 : 43, 1963.
- MILLER, J. F. A. P., MARSHALL, A. H. E. y WHITE, R. G.: *The immunological significance of the thymus*. Advances Immunol. 2 : 111, 1962.
- MILLER, J. F. A. P.: *Immunological significance of the thymus of the adult mouse*. Nature. (London), 195 : 1.318, 1962.

- MILLER, J. F. A. P.: *The thymus in relation to the development of immunological capacity*. En: Ciba Foundation Symposium: Thymus: *Experimental and Clinical Studies*. Little, Brown and Company. Boston, 1966 (pág. 153).
- MILLER, M. E.: *Anatomy of the dog*. W. B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, 1964.
- MILTON, J. D. y MOWBRAY, J. F.: *In vivo immunosuppression and in vitro antiproliferative activity of polyribonuclease*. Transpl. Proc. 1 : 511, 1969.
- MINOURA, T.: *A study of testis and ovary grafts on the hen's egg and their effects on the embryo*. J. Exp. Zool. 33 : 1, 1921.
- MITCHELL, R. M., ROSS SHEIL, A. G., SLAFSKY, S. F. y MURRAY, J. E.: *The effect of heterologous immune serum on canine renal homografts*. Transplantation 4 : 323, 1966.
- MITCHINSON, N. A.: *The colonisation of irradiated tissue by transplanted spleen cells*. Brit. J. Exp. Path. 37 : 239, 1956.
- MITCHINSON, N. A.: *Induction of immunological paralysis in two zones of dosage*. Proc. Roy. Soc. Biol. 161 : 275, 1964.
- MITCHISON, N. A.: *Recovery from immunological paralysis in relation to age and residual antigen*. Immunology 9 : 129, 1965.
- MITCHISON, N. A.: *Immunological tolerance*. Symp. Tissue Org. Transplant. Supl. J. Clin. Path. 20 : 451, 1967.
- MITCHISON, N. A., GREEP, J. M. y HATTINGA VERSCHURE, J. C. M. (eds.) *Organ Transplantation Today*. Symposium. Amsterdam, 1968.
- MITO, M., TAMAKI, A., KON, T., OHIRA, S. y MIKAMI, J.: *Experimental studies on differential hypothermia of the liver*. J. Surg. Res. 5 : 407, 1965.
- MITO, M., ACKROYD, F. W., COVELLI, V. H., EYSKENS, E., KATAYAMA, I. y McDERMOTT, W. V. Jr.: *Partial heterotopic liver homograft in dogs utilizing portal arterialization*. Ann. Surg. 165 : 20, 1967.
- MITO, M., MIKAMI, J. y McDERMOTT, W. V.: *Partial heterotopic liver homograft in dogs utilizing portal arteriatization*. Japanese J. Transplantation 2 : 48, 1966.
- MITSUDA, T.: *Studies of the transplantation and explantation of liver tissue with special consideration for the pigment tissue*. Arch. Path. Anat. 248 : 91, 1924.
- MITSUDA, T.: *Concerning the relationships between epithelial and connective tissue in transplantation and explantation*. Virchow's Archiv. 242 : 310, 1923.
- MONACO, A. P., WOOD, M. L. y RUSSELL, P. S.: *Adult thymectomy: Effect on recovery from immunological depression in mice*. Science 149 : 432, 1965.
- MONACO, A. P., WOOD, M. L., GRAY, G. J. y RUSSELL, P. S.: *Studies on heterologous anti-lymphocyte serum in mice. II. Effect on the immune response*. J. Immunol. 96 : 229, 1966.
- MOORE, F. D., SMITH, L. L., BURNAP, T. K., DALLENBACH, F. D., DAMMIN, G. J., GRUBER, U. F., SHOEMAKER, W. C., STEENBURG, R. W., BALL, M. R. y BELKO, J. S.: *One stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs*. Transpl. Bull. 6 : 103, 1959.
- MOORE, F. D., WHEELER, H. B., DEMISSIANOS, H. V., SMITH, L. L., BALANKURA, O., ABEL, K., GREENBERG, J. B. y DAMMIN, G. J.: *Experimental whole-organ transplantation of the liver and the spleen*. Ann. Surg. 152 : 374, 1960.
- MOORE, F. D., BIRTCH, A. G., DAGHER, F., VEITH, F., KRISHER, J. A., ORDER, S. E., SHUCART, W. A., DAMMIN, G. J. y COUCH, N. P.: *Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 120 : 729, 1964.
- MOORE, F. D.: *Give and Take: The development of tissue transplantation*. W. B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, 1964.

- MOORE, F. D.: *Orthotopic homotransplantation of the liver—looking ahead after the first decade*. En: Read A. E. (ed.). *The Liver* Butterworth & Co. Inc. London, 1967 (págs. 299-305).
- MOORE, F. D., SMITH, L. L., SHOEMAKER, W. C., GRUEBER, U. y DAMMIN, G. J.: *One stage homotransplantation of the canine liver after hepatectomy*. Société Internationale de Chirurgie XVIII Congres. Imprimerie Médical et Scientifique. Bruxelles, 1959 (pág. 337).
- MOORHEAD, T. G.: *The thymus gland*. Practitioner 733, 1905.
- MORRISON, A. N. y MORRISON, M.: *A method of hematopoietic transplantation in humans using fetal tissue (liver and spleen); a preliminary report*. Acta Haematológica. Basel, 20 : 378, 1958.
- MOSS, G. S., REED, P. y RIDDELL, A. G.: *Observations on the effects of glycerol on the cold storage of the canine liver*. J. Surg. Res. 6 : 147, 1966.
- MOTOHASHI, S.: *The effect of splenectomy upon the production of antibodies*. J. Med. Research 43 : 473, 1922.
- MOUZAS, G. L., VAN HEECKEREN, D. y MATANO, I.: *Auxiliary liver transplantation in dogs with arterialization of the portal vein*. Preliminary communication. Int. Surg. 47 : 220, 1967.
- MOWBRAY, J. F.: *Ability of large doses of an α_2 plasma protein fraction to inhibit antibody production*. Immunology 6 : 217, 1963.
- MOWBRAY, J. F.: *Effect of large doses of an α_2 glycoprotein fraction on the survival of rat skin homografts*. Transplantation 1 : 15, 1963.
- MOWBRAY, J. F. y SCHOLAND, J.: *Inhibition of antibody production by ribonucleases*. Immunology 11 : 421, 1966.
- MOWBRAY, J. F.: *Immunosuppressive action of ribonucleases*. En: *Tissue and organ transplantation*. (ed.): K. A., Porter British Medical Association. London, 1967.
- MURPHY, J. B.: *Resection of arteries and vein injuries in continuity end-to-end suture—experimental and clinical research*. Med. Record. 51 : 73, 1897.
- MURPHY, J. B.: *Transplantability of malignant tumors to the embryos of a foreign species*. J.A.M.A. 59 : 874, 1912.
- MURPHY, J. B.: *Factors of resistance to heteroplastic tissue graftings. Studies in tissue specificity III*. J. Exp. Med. 19 : 513, 1914.
- MURPHY, J. B.: *Heteroplastic tissue grafting effected through roentgen-ray lymphoid destruction*. J.A.M.A. 62 : 1.459, 1914.
- MURPHY, J. B. y TAYLOR, H. D.: *The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer. III. The effect of x-rays on artificially induced immunity*. J. Exp. Med. 28 : 1, 1918.
- MURPHY, J. B.: *The effect of adult chicken organ grafts en the chick embryo*. J. Exp. Med. 24 : 1, 1916.
- MURRAY, G. y HOLDEN, R.: *Transplantation of kidneys. Experimentally and in human cases*. Am. J. Surg. 87 : 508, 1954.
- MURRAY, J. E., MERRILL, J. P. y HARRISON, J. H.: *Kidney transplantation between seven pairs of identical twins*. Ann. Surg. 148 : 343, 1958.
- MURRAY, J. E., MERRILL, J. P., DAMMIN, G. J., DEALY, J. B., WALTER, C. W., BROOKE, M. S. y WILSON, R. E.: *Study on transplantation immunity after total body irradiation. Clinical and experimental investigación*. Surgery 48 : 272, 1960.
- MURRAY, J. E., MERRILL, J. P. DAMMIN, G. J., DEALY, J. B. Jr., ALEXANDRE, G. W. y HARRISON, J. H.: *Kidney transplantation in modified recipients*. Ann. Surg. 156 : 337-355, 1962.

- MURRAY, J. E., MERRILL, J. P., HARRISON, J. H., WILSON, R. E. y DAMMIN, G. J.: *Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy*. N. Eng. J. Med. 268 : 1.315, 1963.
- MURRAY, J. E.: *Homotransplantation*. Surg. Ginecol. Obstet. 118 : 303, 1964.
- MURRAY-LYON, I. M., EVANS, D. B., FOSTER, W. D., HOLDEN, R. J. RAKE, M. O., STERN, H., CALNE, R. Y. y WILLIAMS, R.: *Liver transplantation in man. The significance, patterns and control of infection*. Brit. J. Surg. 57 : 280, 1970.
- MYBURGH, J. A., SMITH, J. A., MIENY, C. J. y MASON, J. A.: *Hepatic allotransplantation in the baboon. III. The effects of immunosuppression and administration of donor specific antigen after transplantation*. Transplantation 12 : 202, 1971.
- MYREN, J., y VINJE, T.: *Effect of CCl₄ on liver and liver transplants in mice*. Acta Path. & Microbiol. Scand. Suppl. 93 : 173, 1952.
- NAGAYA, H. y SIEKER, H. O.: *Allograft survival: effect of antisera to thymus glands and lymphocytes*. Science 150 : 1.181, 1965.
- NAKAMOTO, S., STRAFFON, R. A. y KOLFF, W. V.: *Homotransplantation with cadaver kidneys*. J.A.M.A. 192 : 302, 1965.
- NATHAN, H. C., BIEBER, A., ELION, G. B. y HITCHINGS, G. H.: *Detection of agents which interfere with the immune response*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107 : 796, 1961.
- NATHANSON, I. T. y KELLEY, R. M.: *Hormonal treatment of cancer*. New Eng. J. Med. 246 : 135, 1952.
- NEVEUX, J. Y., CHAPUIS, Y., PATEL, J. C. y LEGER, I.: *Etat actuel de la transplantation hépatique, perspectives d'avenir*. Rev. Prat. 16 : 757, 1966.
- NEUHOF, H.: *Transplantations of tissues*. Appleton and Co. New York, 1923 (pág. 260).
- New Livers for old*. Brit. Med. J. 2 : 127, 1965.
- NICHOLS, E. H.: *Implantation of tissue and its relation to cancer*. J. Med. Res. 13 : 187, 1904-5.
- NORMAN, J. C., HARDISON, W. G. M., CONELLI, V. y McDERMOTT, W. V.: *Metabolic responses during experimental hepatectomy as related to subsequent perfusión, preservation, or transplantation*. Am. J. Surg. 112 : 407, 1966.
- OAKLEY, C. L.: *Chorio-allantoic grafts of liver*. J. Path & Bact. 46 : 109, 1938.
- OLESON, J. J.: *Studies on pteroylglutamic acid inhibitors*. Trans. N.Y. Acad. Sci. 12 : 118, 1950.
- ORLOFF, M. J., WALL, M. H., HICKMAN, E. B.: *Direct ligation of the hepatic veins. A new method for the production of ascites*. Surg. Forum 13 : 341-3, 1962.
- ORLOFF, M. J., WALL, M. H., HICKMAN, E. B. y otros: *Experimental ascites. III. Production of ascites by direct ligation of hepatic veins*. Surgery 54 : 627-39, 1963.
- OSOBA, D. y MILLER, J. F. A. P.: *Evidence for a humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty*. Nature 199 : 653, 1963.
- OSOBA, D. y MILLER, J. F. A. P.: *The lymphoid tissues and immune responses of neonatally thymectomized mice bearing thymus tissue in millipore diffusion chambers*. J. Exp. Med. 119 : 177, 1964.
- OSOBA, D.: *The effects of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers on neonatally thymectomized mice*. J. Exp. Med. 122 : 633, 1965.
- OTTE, J. B., MARCHIORO, T. L. y STARZL, T. E.: *Progrés et perspectives en transplantation rénale et hépatique*. Ann. Chir. 20 : 1.423, 1966.
- OTUKA, T.: *Experiments concerning autotransplants of liver tissue*. Tokyo igakkwaizassi, 53 : 865, 1939.
- ODOT, J.: *Transplantation rénale*. Presse Med. 56 : 319, 1948.

- OWEN, R. D.: *Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins*. Science 102 : 400, 1945.
- OWEN, E. R.: *Prolonged survival in heterografted kidneys with transplantation antigen pretreatment*. Nature 219 : 970, 1968.
- OWEN, E. R., SLOME, D. y WATERSTON, D. J.: *Prolongation of rabbit kidney allograft survival by desensitisation*. Adv. in Transplant. (ed.): J. Dausset, J. Hamburger, G. Mathe. Munksgaard. Copenhagen, 1968 (pág. 385).
- PACK, G. T. ISLAMI A. H., HUBBARD J. C. y BRASFIELD R. D.: *Regeneration of human liver after major hepatectomy*. Surgery 52 : 617, 1962.
- PALLAR, D. M., JAMES, K. y NAYSMITH, S. D.: *Effect of an α -globulin preparation and of polyribonuclease complexes on humoral antibody formation*. Clin. Exp. Imm. 3 : 457, 1968.
- PANTELOURIS, E. M.: *Protection of fetuses against radiation injury*. Nature 181 : 563, 1958.
- PONGAN, J. JR., POPOWITZ, L., SOBOCINSKI, L., MINKOWITZ, S., JOSEPHSON, A. S., VALENTI, C. y GLIEDMAN, M. L.: *A heterograft model for auxiliary liver transplantation*. Trans. Am. Soc. Art. Int. Org. 12 : 265, 1966.
- PAPPENHEIMER, A. M.: *Experimental studies upon lymphocytes. II. The action of immune sera upon lymphocytes and small thymus cells*. J. Exp. Med. 26 : 163, 1917.
- PAQUET, K. J. y CERNY, J.: *Preservation of kidney and liver transplants*. Minnesota Med. 51 : 1.537, 1968.
- PAQUET, K. J.: *Origin and localization of the intrahepatic block during isolated heterologous liver perfusion*. Bruns' Beitr. Klin. Chir. 216 : 453, 1968.
- PARKINSON, D. y WOODWORTH, H. C.: *Observations on vessel and organ transplants*. Exper. Med. and Surg. 5 : 49, 1947.
- PARONETTO, F., HOROWITZ, R. E., SICULAR, A., BURROWS, L., KARK, A. E. y POPPER, H.: *Immunologic observations on homografts: I. The canine liver*. Transplantation 3 : 303, 1965.
- PARONETTO, F., SICULAR, A., HOROWITZ, R. E. y DREILING, D. A.: *Immunocytochemical observations on canine liver homografts*. Fed. Proc. 22 : 193, 1963.
- PARRA, J., TORRES, J. A., ALVAREZ, F., RIBAS, J., ALBERT, C. y OLIVA, H.: *Cumulative production of drug-irradiation chimera as a method of inducing tolerance for homotransplantation of kidney*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 99 : 781, 1962.
- PEACOCK, J. H., IMMELMAN, E. J., HOBBS, K. E. F., MITRA, S. K. BOWES, J. B. y HUNT, A. C.: *Experimental appraisal of factors involved in provision of donor livers*. Brit. Med. J. 1 : 349, 1969.
- PEACOCK, J. H. y TERBLANCHE, J.: *Orthotopic homotransplantation of the liver in the pig*. En: Read A. E. (ed.): *The Liver*. Butterworth & Co. Ltd. London, 1967 (páginas 333-336).
- PECHET, L., GROTH, C. G. y DALOZE, P. M.: *Changes in coagulation and fibrinolysis after orthotopic canine liver homotransplantation*. J. Lab. Clin. Med. 73 : 91, 1969.
- PEER, L. A.: *Long survival time of skin graft from mother to male child*. Plast. reconstr. Surg. 18 : 169, 1956.
- PEER, L. A.: *Behavior of skin grafts interchanged between parents and infants*. Transpl. Bull. 4 : 109, 1957.
- PENN, I., HAMMOND, W., BRETTSCHEIDER, L. y STARZL, T. E.: *Malignant lymphomas in transplantation patients*. Transpl. Proc. 1 : 106, 1969.
- PERKINS, H. A., MAY, R. E. y BELZER, F. O.: *Cause of abnormal bleeding after transplantation of pig liver stored by a perfusion technique*. Arch. Surg. 101 : 62, 1970.
- PERSKY, L. y JACOB, S.: *Effect of ACTH and cortisone on homogenous kidney transplants*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77 : 66, 1951.

- PFEIFFER, R. y MARX: *Die Bildungsstätte der Cholerascchutzstoffe*. Zeitschr. für Hyg. 27 : 272, 1898.
- PICACHE, R. S., KAPUR, B. M. L. y STARZL, T. E.: *The effect of liver disease on the need for venous decompression during the anhepatic phase of canine orthotopic liver transplantation*. Surgery, 67 : 319, 1970.
- PICHLMAYR, R.: *Wirkung eines heterologen Antilymphocyten serums auf die Transplantatabstossung beim hund*. Klin. Wschr. 44 : 594, 1966.
- PICHLMAYR, R., MIKAELOFF, P., MESSMER, K., RASSAT, J. P., BOMEL, J., TIDOW, G., FATEH-MOGHADAM, A., JUNGHANS, M. y BRENDL, W.: *Homologe lebertransplantation beim Hund immunosuppressiver Behandlung mit Antilymphocytenserum*. Ges. Exp. Med. 146 : 261, 1968.
- PIERCE, J. C., VARCO, R. L. y GOOD, R. A.: *Prolonged survival of a renal homograft in a dog treated with 6-mercaptopurine*. Surgery 50 : 186, 1961.
- PHILIPS, F. S., HOPKINS, F. H. y FREEMAN, M. L. H.: *Effect of tris (beta-chloroethyl) amine on antibody production in goats*. J. Immunol. 55 : 289, 1947.
- PIZARRO, O., HOECKER, G., RUBINSTEIN, P. y RAMOS, A.: *The distribution in the tissues and the development of H-2 antigens of the mouse*. Proc. Nat. Acad. Sci. 47 : 1.900, 1961.
- PORTER, K. A.: *Pathology of the orthotopic homografts and heterografts*. En: Starzl, T. E.: *Experience in hepatic transplantation*. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto, 1969.
- POULOS, E.: *Hepatic resection for massive liver injuries*. Ann. Surg. 157 : 525, 1963.
- POUYET, M., BERARD, Ph., RUCKEBUSCH, Y., GRIVEL, M. L., BOUSQUET, G. y VAUZELLE, J. L.: *Derivations portohepatiques selectives. Origine pancreatique du facteur hepatotrophique portal*. Ann. Chir. 23 : 393, 1969.
- PRICE, J. B., VOORHEES, A. B. y BRITTON, R. C.: *Partial hepatic autotransplantation with complete revascularization in the dog*. Arch. Surg. 95 : 59, 1967.
- PRICE, J. B., VOORHEES, A. B. Jr., BRITTON, R. C.: *The role of portal blood in regeneration and function of completely revascularized hepatic autografts*. Surgery 62 : 195, 1967.
- PUCHETTI, V., DAGRADI, V., BANO, A., DI FULVIO, N. y ZENNARO, A.: *Trapianti sperimentali pluriviscerali in blocco: Fegato-milza, fegato-reni-surreni*. En: Cortesini R. (ed.): *Progressi in Chirurgia dei Trapianti*. Edizioni C.E.P.I. Roma, 1967 (pág. 347-355).
- QUATTLEBAUM, J. K. y QUATTLEBAUM, J. K. Jr.: *Technic of hepatic lobectomy*. Ann. Surg. 149 : 648, 1959.
- QUATTLEBAUM, J. K. y QUATTLEBAUM, J. K. Jr.: *Technic of hepatic lobectomy*. Ann. Surg. 149 : 648, 1959.
- RAFFUCCI, F. L., LEWIS, F. J. y WANGENSTEEN, O. H.: *Hypothermia in experimental hepatic surgery*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83 : 639, 1953.
- RAFFUCCI, F. L.: *The effects of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs*. Surgery 33 : 342, 1953.
- RANGEL, D. M., DINBAR, A., STEVENS, G. H., BYFIELD, J. E. y FONKALSRUD, E. W.: *Cross transfusion of effluent blood from ischemic liver and intestines*. Surg. Gynecol. Obstet. 130 : 988, 1970.
- RAPAPORT, F. T., DAUSSET, J., HAMBURGER, J., HUME, D. M., KANO, K., WILLIAMS, M. y MILGROM, F.: *Serologic factors in human transplantations*. Ann. Surg. 166 : 596, 1967.
- RAPAPORT, F. T. y DAUSSET, J.: *Human transplantation*. Grune & Stratton. New York, 1968.
- RATHER, L. J. y COHN, R.: *Some effects upon the liver complete arterialization of its blood supply*. Surgery 34 : 207, 1953.

- REICH, E., FRANKLIN, R. M., SHATKIN, A. J. y TATUM, E. L.: *Effect of actinomycin D on cellular nucleic acid synthesis and virus production*. Science 134 : 556, 1961.
- RIBBERT, H.: *Some notes in regard to transplantation and regeneration*. Verein Deutsch. Naturf. u. Ärzte, 1908.
- RIBBERT, H.: *About changes in transplanted tissues*. Arch. Entwickl. Mech. 6 : 131, 1898.
- RIDDELL, A. G., TERBLANCHE, J., PEACOCK, J. H., TIERRIS, E. J. y HUNT, A. C.: *Experimental liver homotransplantation in pigs*. En: Dausset, J., Hamburger, J. y Mathé, G. (eds.): *Advance in Transplantation*. Munksgaard. Copenhagen, 1968 (págs. 639-641).
- RITCHIE, W. T.: *The specificity and potency of adrenolytic and thymolytic sera*. J. Path. Bact. 12 : 140, 1907-8.
- ROLLE, G. K., TAYLOR, A. C. y CHARIPPER, H. A.: *A study of vascular changes in skin grafts in mice and their relationship to homograft breakdown*. J. Cell. Comp. Physiol. 53 : 215, 1959.
- ROMER, J. F., KENNELL, W. J., ROOD, J. E. Jr. y DARIN, J. C.: *Ex vivo perfusion of cadaver livers*. Surg. Forum 18 : 370, 1967.
- ROMIEU, C., MARCHAL, G., SOLASSOL, C., BOSQUET, M., BALMES, M., MICHEL, H. y OLIVIER, G.: *Problèmes techniques et résultats des greffes hétérotopiques du foie chez le chien. A propos de 35 cas*. Bordeaux Chir. 1 : 38, 1967.
- ROWLEY, D. A.: *The effect of splenectomy on the formation of circulating antibody in the adult male albino rat*. J. Immunol. 64 : 289, 1950.
- ROWLEY, D. A.: *Formation of circulating antibody in splenectomized human being, following intravenous injection of heterologous erythrocytes*. J. Immunol. 65 : 515, 1950.
- RUFFO, A.: *Il trapianto di fegato*. Minerva Med. 58 : 1.044, 1967.
- RUFFO, A., ROSSOTTO, P., MOTTA, G. y TABONE, E.: *Valutazione ultrastrutturale dei metodi di conservazione del fegato a scopo di trapianto*. En: Cortesini, R. (ed.): *Progressi in Chirurgia dei Trapianti*. Edizioni C.E.P.I. Roma, 1967 (pág. 85-94).
- RUFFO, A., ROSSOTTO, P. y STANCANELLI, V.: *Trapianto di fegato omologo ossigenato in circolazione extra-corporea*. Tecnica. Minerva Chir. 22 : 217, 1967.
- RUSSEL, B. R. G.: *The manifestation of active resistance to the growth of implanted cancer*. Fifth. Sci. Rep. Cancer Res. Fund. 1912.
- RUSSELL, E. S., SMITH, L. J. y LAWSON, F. A.: *Implantation of normal blood-forming tissue in radiated genetically anemic host*. Science 124 : 1076, 1956.
- SALZMAN, H. A.: *The cause of death in liver autolysis*. Beitr. z. Klin. Chir. 156 : 77, 1932.
- SAMUELSON, J. S., FISHER, B. y FISHER, E. R.: *Prolonged survival of skin homografts in dogs with thoracic duct fistula*. Surg. Forum 14 : 192, 1963.
- SANDSTROM, R. R.: *The differentiation of hepatic and pancreatic tissues of the chick embryo in chorio-allantoic grafts*. Physiol. Zool. 7 : 226, 1934.
- SATOMURA, K., TERADA, M., HIDROKA, M., YAMAMOTO, K., IWAHASHI, K., MAETANI, S., MARUYAMA, I., YOSHINAGA, M. y MURAOKA, R.: *A simplified method for orthotopic transplantations of the liver in dogs*. Surgery 62 : 915, 1967.
- SCARFF, R. W.: *Observations on the role of the spleen in antibody production*. J. Path. Bact. 34 : 119, 1931.
- SCHAEFFER, T.: *Observations on the behaviour of auto—, homo— and hetero-transplants of liver fragments in the peritoneal cavity*. Berlin, 1937.
- SCHALM, L.: *Heterotopic auxiliary liver transplantation. I. A physiological concept of functional competition*. Arch. Chir. Neerl. 18 : 283, 1966.

- SCHALM, L.: *Le principe de competition fonctionnelle dans les transplantations hépatiques hétérotopiques*. Acta Gastroenterol. Belg. 30 : 543, 1967.
- SCHENCK, G. W. Jr., SCHREIBER, M., LESLIE, M. B., PORTIN, B. A., MESMER, R. E. G. y STEWART, J. D.: *The alteration in plasma proteins resulting from total hepatectomy*. Ann. Surg. 148 : 401, 1958.
- SCHWARTZ, R., STACK, J. y DAMESHEK, W.: *Effect of 6-mercaptopurine on antibody production*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 : 164, 1958.
- SCHWARTZ, R., EISNER, A. y DAMESHEK, W.: *Effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses*. J. Clin. Invest. 38 : 1.394, 1959.
- SCHWARTZ, R. y DAMESHEK, W.: *Drug-induced immunological tolerance*. Nature 183 : 1682, 1959.
- SCHWARTZ, R., DAMESHEK, W. y DONOUAN, V.: *The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions*. J. Clin. Invest. 39 : 952, 1960.
- SCHWARTZ, S. I., MORTON, J. H. y MCGOVERN, G. R.: *Experimental arterialization of the liver*. Surgery 49 : 611, 1961.
- SEIDMAN, I. y CASCARANO, J.: *Anaerobic cation transport in rat liver slices : effect of metabolites and inhibitors*. Ame. J. Physiol. 211 : 1.165, 1966.
- SENEVIRATNE, R. D.: *Transplantation of a lobe of liver in the rat*. J. Path. & Bact. 70 : 271, 1955.
- SERIO, G., MARZOLI, G. P., RADIN, S., DAGRADI, V., PINTER, L., ZANNINIM, BELLINI, O. y TENCHINO, P.: *Profilo funzionale di auto e di omotrapianti di loboepatico nel cane*. Chir. Ital. 18 : 82, 1966.
- SERVELLE, M., SOULIE, P., ROUGEULLE, J., DELAHAYE, G. y TOUCHE, M.: *La greffe du rein*. Rev. de Chir. Paris, 70 : 186, 1951.
- SHATTNER, A.: *Report of isograft transplants in identical twins*. Arch. Otolaryng. Chicago, 39 : 521, 1944.
- SCHONE, G.: *Ueber Transplantationimmunitat*. Munch. Med. Wschr. 59 : 457, 1912.
- SHAPIRO, F., MARTÍNEZ, C., SMITH, J. M. y GOOD, R. A.: *Tolerance of skin homografts induced in adult mice by multiple injections of homologous spleen cells*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 : 472, 1961.
- SHACIMAN, R., DEMPSTER, W. J. y WRONG, O. M.: *Kidney homotransplantation in the human*. Brit. J. Urol. 35 : 222-255, 1963.
- SHAW, R. S.: *Treatment of the extremity suffering near or total severance with special consideration of the vascular problem*. Clin. Orthoped. 29 : 56, 1963.
- SHEIL, A. G. R., ROGERS, J., MAY, J., STOREY, B., KURUVILLA, J. T., GEORGE, C., BERRY, F. R. y STEWART, J. H.: *Simplified technique for human auxiliary transplantation*. Amer. J. Surg. 117 : 359, 1969.
- SHORTER, R. G., KUSTER, G., DAWSON, B. y HALLENBECK, G. A.: *Effects of allogeneic hepatic transplantation between Dalmatian (English coach hounds) and mongrel dogs on urinary excretion of uric acid*. En: Dausset, J., Hamburger, J. and Mathé, G. (eds.): *Advance in Transplantation*. Munksgard. Copenhagen, 1968 (págs. 647-650).
- SICULAR, A., PARONETTO, F., KARK, A. E., DREILING, D. A., BURROWS, L. y POPPER, H.: *Rejection of the homotransplanted dog liver in the absence of hepatic insufficiency*. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 112 : 760, 1963.
- SICULAR, A. y KARK, A. E.: *Present status of transplantation of the liver*. Prog. Liv. Dis. 2 : 512-8, 1965.
- SIGEL, B., ACEVEDO, F. J. y DUNN, M. R.: *The effect of partial hepatectomy on autotransplanted liver tissue*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 29-36, 1963.
- SIGEL, B., BALDIA, L. B., DUNN, M. R. y MENDUKE, H.: *Humoral control of liver regeneration*. Surg. Gynecol. Obstet. 124 : 1.023, 1969.

- SICULAR, A., DREILING, D. A., KARK, A. E. y POPPER, H.: *Serial histologic changes in canine liver homotransplantation without recipient hepatic insufficiency*. Fed. Proc. 22 : 193, 1963.
- SICULAR, A., PARONETTO, F., DREILING, D. A. y KARK, A. E.: *Studies of rejection of the homotransplanted canine liver*. Surg. Forum 14 : 202, 1963.
- SILVESTRI, E.: *Il lobo epatico sinistro, unità anatomica per il trapianto eterotopico*. Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 43 : 810, 1967.
- SIMONSEN, M. y SORESENSEN, F.: *Homoplastic kidney transplantation in dogs*. Acta. Chir. Scandinav. 99 : 61, 1949.
- SIMONSEN, M.: *Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. II. Serological investigations*. Acta Path. et Microbiol. Scandinav. 32 : 36, 1953.
- SIMONSEN, M., BUEMANN, J., GAMMELTOFF, A., JENSEN, F. y JORGENSEN, K.: *Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. I. Experimental and morphological investigations*. Acta Path. et Microbiol. Scandinav. 32 : 1, 1953.
- SIMONSEN, M.: *Artificial production of immunological tolerance. Induced tolerance to heterologous cells and induced, susceptibility to virus*. Nature. (London), 175 : 763, 1955.
- SIMONSEN, M.: *The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells*. Acta Path. et Microbiol. Scandinav. 40 : 480, 1957.
- SINAKEVITCH, M. N.: *Bits of liver lung restored to life under the skin an axolot*. Compt. Rend. (Doklady). Acad. Sci. URSS, 19 : 557, 1938.
- SINGH, L. M., VEGA, R. E., MAKIN, G. S. y HOWARD, J. M.: *External thoracic duct fistula and canine renal homograft*. J.A.M.A. 191 : 1.009, 1965.
- SKRAMLIK, E.: *Ein Apparat zur Durchstromung der Leber*. Arch. Ges. Physiol. 180 : 1, 1920.
- SLAPAK, M., WIGMORE, R. A. y McLEAN, L. D.: *Twenty-four hour liver preservation by the use of continous pulsatile perfusion and hyperbaric oxigen*. Transplantation 5 : 1.154, 1967.
- SMITH, G. V., KOLFF, J., KASHIWAGI, N., PUTNAM, C. W. y STARZL, T. E.: *Modification of established rejection of canine kidney and liver homografts with antilymphocyte gamma G globulin*. Surgery 66 : 546, 1969.
- SMITH, R. J. y BRIDGES, R. A.: *Immunological unresponsiveness in rabbits produced by neonatal injection of defined antigens*. J. Exp. Med. 108 : 227, 1958.
- SNELL, G. D.: *Methods for the study of histocompatibility genes*. J. Genetics 49 : 87, 1948.
- SNELL, G. D. y KELTON, D.: *A new first chromosome locus in the mouse determining susceptibility and resistance to tumor transplants*. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 1 : 53, 1953.
- SNELL, G. D., SMITH, P. y GABRIELSON, F.: *Analysis of the histocompatibility-2 locus in the mouse*. J. Nat. Cancer Inst. 14 : 457, 1953.
- SNELL, G. D., COUNCE, S., SMITH, P., DUBE, L. R. y KELTON, D.: *A 5th chromosome histocompatibility locus identified in the mouse by tumour transplantation*. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 2 : 46, 1955.
- SNELL, G. D.: *The terminology of tissue transplantation*. Transplantation 2 : 655-657, 1964.
- SNELL, G. D.: *Immunological enhancement*. Surg. Gynecol. Obstet. 130 : 1.109, 1970.
- SONADA, T., TAKAHA, M. y KUSONOKI, T.: *Prolonged thoracic duct lymph drainage*. Arch. Surg. 93 : 831, 1966.
- SPEMANN, H.: *Behaviour of embryonic tissue grafted in the adult organism*. Arch. Entwicklungsmech. Organ. 141 : 693, 1942.

- SPURR, C. L.: *Influence of nitrogen mustards on the antibody response*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64 : 259, 1947.
- STARK, R. B. y DWYER, E.: *The enhancement of homografts of skin in the adult rabbit using elements of homologous whole blood*. Surgery 46 : 277, 1959.
- STARZL, T. E., BERNHARD, V. M., BENVENUTO, R. y CORTÉS, N.: *A new method for one stage hepatectomy for dogs*. Surgery 46 : 880, 1959.
- STARZL, T. E. y KAUPP, H. A.: *Mass homotransplantation of abdominal organs in dogs*. Surg. Forum 11 : 28, 1960.
- STARZL, T. E., KAUPP, H. A., BROCK, D. R., LAZARUS, R. E. y JOHNSON, R. V.: *Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow*. Surg. Gynecol. Obstet. 111 : 733, 1960.
- STARZL, T. E., KAUPP, H. A., BROCK, D. R. y LINMAN, J. W.: *Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver*. Surg. Gynecol. Obstet. 112 : 135, 1961.
- STARZL, T. E. y BUTZ, G. W. Jr.: *Surgical physiology of the transplantation of tissues and organs*. Surg. Clin. N. Amer. 42 : 55, 1962.
- STARZL, T. E., BUTZ, G. W. Jr., BROCK, D. R., LINMAN, J. T. y MOSS, W. T.: *Canine liver homotransplants: The effect of host and graft irradiation*. Arch. Surg. 85 : 460, 1962.
- STARZL, T. E., KAUPP, H. A., BROCK, D. R., BUTZ, G. W. Jr. y LINMAN, J. W.: *Homotransplantation of multiple visceral organs*. Amer. J. Surg. 103 : 219, 1962.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., VON KAULLA, K. N., HERMANN, G., BRITTAİN, R. S. y WADDELL, W.: *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 659, 1963.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., TALMAGE, D. W. y WADDELL, W. R.: *Splenectomy and thymectomy in human renal transplantation*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 113 : 929, 1963.
- STARZL, T. E., BRITTAİN, R. S., STONINGTON, O., COPPINGER, W. y WADDELL, W. R.: *Renal Transplantation in identical twins*. Arch. Surg. 86 : 600, 1963.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y WADDELL, W. R.: *The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 385, 1963.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., ROWLANDS, D. T. Jr., KIRKPATRICK, C. H., WILSON, W. E. C., RIFKIND, D. y WADDELL, W. R.: *Homotransplantation of the liver in humans*. Surg. Gynecol. Obstet. 117 : 659, 1963.
- STARZL, T. E.: *Frontiers of surgery*. En: Davis, L. (ed.): Christopher's Textbook of Surgery. W. B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, 1964 (págs. 1.429-1.439).
- STARZL, T. E.: *Hepatic transplantation*. En: Schwartz, S. I. (ed.): *Surgical Diseases of the Liver*. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, 1964 (págs. 162-281).
- STARZL, T. E. y HERMANN, G.: *Liver biliary tract and pancreas*. En: Ballinger, W. F. II (ed.): *Research Methods in Surgery*. Little, Brown and Company. Boston, 1964 (págs. 95-125).
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., HUNTLEY, R. T., RIFKIND, D., ROWLANDS, D. T. Jr., DICKINSON, T. C. y WADDELL, W. R.: *Experimental and clinical homotransplantations of the liver*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 : 739, 1964.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., ROWLANDS, D. T. Jr., KIRKPATRICK, C. H., WILSON, W. E. C., RIFKIND, D. y WADDELL, W. R.: *Immunosuppression after experimental and clinical homotransplantation of the liver*. Ann. Surg. 160 : 411, 1964.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., RIFKIND, D., HOLMES, J. H., ROWLANDS, D. T. y WADDELL, W. R.: *Factors in successful renal transplantation*. Surgery 56 : 296, 1964.

- STARZL, T. E.: *Experience in renal transplantation*. W. B. Saunders. Philadelphia-London-Toronto, 1964.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., HOLMES, J. H., BRITTAİN, R. S. y WADDELL, W. R.: *Clinical problems in renal homotransplantation*. J. Am. M. Ass. 187 : 734, 1964.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., DICKINSON, T. C., RIFKIND, D., STONINGTON, O. G. y WADDELL, W. R.: *Technique of renal homotransplantation. Experience with 42 cases*. Arch. Surg. 89 : 87, 1964.
- STARZL, T. E. y MARCHIORO, T. L.: *Organ transplantation*. Postgrad. Med. Edit. 36 : 409, 1964.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y PORTER, K. A.: *Experimental and clinical observations after homotransplantation of the whole liver*. Rev. Int. Hépat. 15 : 1.447, 1965.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., TAYLOR, P. D., FARIS, T. D., HERMANN, T. J., HLAD, C. J. y WADDELL, W. R.: *Factors determining short-and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog*. Surgery 58 : 131, 1965.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., RIFKIND, D., ROWLANDS, D. T. Jr. y WADDELL, W. R.: *Clinical experience with organ transplantation*. Southern Med. J. 58 : 131, 1965.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., TERASAKI, P. I., PORTER, T. D., FARIS, T. J., HERMANN, D. L., VREDEVOE, D. L., HUTT, M. P., OGDEN, D. A. y WADDELL, W. R.: *Chronic survival after human renal homotransplantation. Lymphocyte-antigen matching, pathology and influence of thymectomy*. Ann. Surg. 162 : 749, 1965.
- STARZL, T. E.: *Toxicity of immunosuppressive agents: Experience with transplantation of the liver*. New Phycn. 15 : 175, 1966.
- STARZL, T. E.: *La greffe du foie chez l'homme*. Marseille Chir. 1966.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y FARIS, T. D.: *Transplantation of the liver*. En: Metcalf J. (ed.): *Homotransplantation: Kidney and Other Tissues*. National Kidney Foundation. New York, 1966 (págs. 126-174).
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y FARIS, T. D.: *Liver transplantation*. Ann. Intern. Med. 64 : 473, 1966.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D., MCCARDLE, R. J. e IWASAKI, Y.: *Avenues of future research in homotransplantation of the liver: With particular reference to hepatic supportive procedures, antilymphocyte serum, and tissue typing*. Amer. J. Surg. 112 : 391, 1966.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y PORTER, K. A.: *Progress in homotransplantation of the liver*. En: Welch C. (ed.): *Advances in Surgery*. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1966 (págs. 295-370).
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., FARIS, T. D. y CAREY, T. A.: *The role of organ transplantation in pediatrics*. Pediat. Clin. N. Amer. 13 : 381, 1966.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., BRETTSCHEIDER, L. e IWASAKI, I.: *The prospects of successful liver transplantation in man with special emphasis on the possible use of antilymphoid globulin*. En: Seiffert, K. E. y Geissendorfer, R. (eds.): *Transplantation von Organen und Geweben*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, 1967 (pág. 104-115).
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. y FARIS, T. D.: *Whole organ transplantation*. En: Rob, C. and Smith, R. (eds.): *Operative Surgery*. 2nd ed. Butterworth & Co. Ltd. London, 1967.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L. e IWASAKI, Y.: *Attributes of clinically used immunosuppressive drugs; the possible future uses of antilymphoid sera*. Fed. Proc. 26 : 944, 1967.
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A. y BRETTSCHEIDER, L.: *Homotransplantation of the liver*. Transplantation 5 : 790, 1967.

- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., PORTER, K. A., IWSAKI, Y. y CERILLI, G. J.: *The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 124 : 301, 1967.
- STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L., GROTH, C. G.: *Recent developments in liver transplantation*. En: *Advances in transplantation*. Ejnar Munksgaard Forlag. Copenhagen, 1967.
- STARZL, T. E., PORTER, K. A., IWASAKI, Y., MARCHIORO, T. L. y KASHIWAGI, N.: *The use of antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation*. En: Wolsstenholme, G. E. W. y O'Connor, M. (eds.): *Antilymphocyte serum*. Little, Brown & Co. Boston, 1967.
- STARZL, T. E., y BRETTSCHEIDER, L.: *Transplantation of tissues and organs*. En: Davis, L. (ed.): *Christopher's Textbook of Surgery*. W. B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, 1968 (págs. 1.424-1.448).
- STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L. y GROTH, C. G.: *Recent developments in the liver transplantation*. En: Dausset, J., Hamburger, J. and Mathé, G. (eds.): *Advance in Transplantation*. Munksgaard. Copenhagen, 1968 (págs. 633-637).
- STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L., MARTIN, A. J. Jr., GROTH, C. G., BLANCHARD, H., SMITH, G. V. y PENN, I.: *Organ transplantation, past and present*. Surg. Clin. N. Amer. 48 : 817, 1968.
- STARZL, T. E., GROTH, C. G. y BRETTSCHEIDER, L.: *The use of heterologous antilymphocyte globulin (ALG) in human renal and liver transplantation. (Proceedings of Sixth Congress of the International Association of Allergology)*. Excerpta Medica, International Congress Series Montreal, 1968 (págs. 83-90).
- STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., MOON, J. B., FULGINITI, V. A., COTTON, E. K. y PORTER, K. A.: *Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver*. Surgery 63 : 549, 1968.
- STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., FULGINITI, V. A., MOON, J. B., BLANCHARD, H., MARTIN, A. J. Jr. y PORTER, K. A.: *Orthotopic homotransplantation of the human liver*. Ann. Surg. 168 : 392, 1968.
- STARZL, T. E., GROTH, C. G., BRETTSCHEIDER, L., SMITH, G. V., PENN, I. y KASHIWAGI, N.: *Perspectives in organ transplantation*. Antibiot. Chemother. Basel, 1968.
- STARZL, T. E., y MARCHIORO, T. L.: *Hepatic transplantation*. En: Rapaport, F. and Dausset, J. (eds.): *Human Transplantation*. Grune & Stratton, Inc. New York, 1968 (págs. 215-231).
- STARZL, T. E., GROTH, C. G., TERASAKI, P. I., PUTNAM, C. W., BRETTSCHEIDER, L. y MARCHIORO, T. L.: *Heterologous antilymphocyte globulin histocompatibility matching, and human renal transplantation*. Surg. Gynecol. Obstet. 126 : 1.023, 1968.
- STARZL, T. E. y PORTER, K. A.: *Antilymphocyte globulins—clinical use*. Rapaport-Dausset «*Human transplantation*», 31 : 489, 1968.
- STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., BELL, P., GROTH, C. G., BLANCHARD, H., KASHIWAGI, N. y PUTNAM, C. W.: *Orthotopic liver transplantation in man*. Transplantation Proceedings 1 : 216, 1969.
- STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., SCHMIDT, R. W., BELL, P., KASHIWAGI, N., TOWNSEND, C. M. y PUTNAM, C. W.: *A trial with heterologous antilymphocyte globulin in man*. Transplantation Proceedings 1 : 448, 1969.
- STARZL, T. E., BRETTSCHEIDER, L. y PUTNAM, C. W.: *Transplantation of the liver*. En: Popper H. and Schaffner F. (eds.): *Progress in Liver Disease*. Grune & Stratton, Inc. New York, 1968.
- STARZL, T. E., PORTER, K. A., BRETTSCHEIDER, L., PENN, I., BELL, P., PUTNAM, C. W. y MCGUIRE, R. L.: *Clinical and pathologic observations after orthotopic transplantation of the human liver*. Surg. Gynecol. Obstet. 128 : 327, 1969.

- STARZL, T. E., PORTER, K. A., ANDRÉS, G., HALGRIMSON, C. G., HURWITZ, R., GILES, G., TERASAKI, P. I., PENN, I., SCHROTER, G. T., LILLY, J., STARKIE, S. J. y PUTNAM, C. W.: *Long-term survival after renal transplantation in humans: With special reference to histocompatibility matching, thymectomy, homograft glomerulonephritis heterologous ALG and recipient malignancy.* Ann. Surg. 172 : 437, 1970.
- STARZL, T. E., PORTER, K. A., ANDRÉS, G., GROTH, C. G., PUTNAM, C. W., PENN, I., HALGRIMSON, C. G., STARKIE, S. J. y BRETTSCHEIDER, L.: *Thymectomy and renal homotransplantation.* Clin. Exp. Immunol. 6 : 803, 1970.
- STARZL, T. E., PUTNAM, C. W., HALGRIMSON, C. G., SCHROTER, G. T., MARTINEAU, G., LAUNOIS, B., CORMAN, J. L., PENN, I., BOOTH, A. S. JR., GROTH, C. G. y PORTER, K. A.: *Cyclophosphamide and whole organ transplantation in humans.* Surg. Gynecol. Obstet. 133 : 981, 1971.
- STARZL, T. E.: *Conferencia en la Reunion del American College of Surgeons.* Octubre, 1971.
- STATE, D. y LICHTENSTEIN, I.: *A study of the genesis of shock associated with experimentally induced hepatic necrosis in dogs.* Surgery 39 : 12, 1956.
- Status of liver transplantation.* New Eng. J. Med. 279 : 658, 1968.
- STAVITSKY, A. B.: *Participation of the popliteal lymph node and spleen in the production of diphtheria anatoxin in the rabbit.* J. Infect. Dis. 94 : 306, 1954.
- STERLING, J. A. y GOLDSMITH, R.: *Total transplantation of the thyroid gland using vascular anastomosis: Report of a successful result in chronic tetany.* Surgery 35 : 624, 1954.
- STOCK, C. C., REILLY, H. C., BUCKLEY, S. M., CLARKE, D. A. y RHOADS, C. P.: *Azaserine, a new tumour inhibitory substance. Studies with crocker mouse sarcoma* 180. Nature 173 : 71, 1954.
- STONER, R. D. y HALE, W. M.: *Antibody production by thymus and Peyer's patches in intraocular transplants.* J. Immunol. 75 : 203, 1955.
- STREMPLE, J. F., HUSSEY, C. V. y ELLYSON, E. H.: *Study of clotting factors in liver homotransplantation.* Amer. J. Surg. 111 : 862, 1966.
- STROBER, S. y GOWANS, J. L.: *The role of lymphocytes in the sensitization of rats to renal homografts.* J. Exp. Med. 122 : 34, 1965.
- STUART, F. P.: *Transplantation.* Curr. Probl. Surg., 1968.
- STUART, F. P., TORRES, E., HESTER, W. J., DAMMIN, G. J. y MOORE, F. D.: *Orthotopic autotransplantation and allotransplantation of the liver: Functional and structural patterns in the dog.* Ann. Surg. 165 : 325, 1967.
- STUART, F. P., TORRES, E. y MOORE, F. D.: *The association of upper gastrointestinal ulceration and orthotopic hepatic allotransplantation in the dog.* Transplantation 5 : 804, 1967.
- SULZBERGER, M. B.: *Hypersensitiveness to arsphenamine guinea pigs. I. Experiments in prevention and in desensitization.* Arch. Derm. Syph. N.Y. 20 : 669, 1939.
- SUTHERLAND, D. E. R., ARCHIER, O. K. y GOOD, R. A.: *Role of the appendix in development of immunological capacity.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115 : 673, 1964.
- SUTHERLAND, D. E. R.: *Immunological deficiency and autoimmune processes in rabbits subjected to neonatal central lymphoid tissue extirpation.* Fed. Proc. 24 : 490, 1965.
- SYMEONIDIS, A.: *Experiments concerning homologous liver transplants in mice pretreated with liver.* Virchows Arch. 302 : 443, 1938.
- TACHIBANA, J.: *Behaviour of explanted liver cells in immune plasma.* Trans. Jap. Path. Soc. 17 : 108, 1927.
- TANNENBERG, W. y SCHWARTZ, R.: *The effect of actinomycin on immunity.* 1967.

- TAUB, R.: *Lymphocyte kinetics and lymphoid tissue morphology after treatment with antilymphocyte serum*. Antibiot. Chemother, Basel, 15 : 1, 1968.
- TAYLOR, A. C. y LEHRFELD, J. W.: *Determination of survival time of skin homografts in the rats by observation of vascular changes in the graft*. Plast. and Reconst. Surg. 12 : 423, 1953.
- TAYLOR, R. B.: *Decay of immunological responsiveness after thymectomy in adult life*. Nature (London), 208 : 1.334, 1965.
- TERASAKI, P. I. y MCCLELLAND, J. D.: *Microdroplet assay of human serum cytotoxins*. Nature (London). 204 : 998, 1964.
- TERASAKI, P. I., VREDEVOE, D. L., MICKEY, M. R., PORTER, K. A., MARCHIORO, T. L., FARIS, T. D. y STARZL, T. E.: *Serotyping for homotransplantation*. Transplantation 4 : 688, 1966.
- TERASAKI, P. I., VREDEVOE, D. L. y MICKEY, M. R.: *Serotyping for homotransplantation. X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing*. Transplantation 5 : 1.057, 1967.
- TERBLANCHE, J., PEACOCK, J. H., BOWES, J., DAVIES, R., TIERRIS, E. J., PALMER, D. B. y HUNT, A. C.: *The use of pigs as an experimental animal for orthotopic liver homotransplantation*. Brit. J. Surg. 54 : 231, 1967.
- TERBLANCHE, J., PEACOCK, J. H., BOWES, J. y HOBBS, K. E. F.: *The technique of orthotopic liver homotransplantation in the pig*. J. Surg. Res. 8 : 151, 1968.
- TERBLANCHE, J., PEACOCK, J. H., HOBBS, K. E. F., HUNT, A. C., BOWES, J., TIERRIS, E. J., PALMER, D. B. y BLECHER, T. E.: *Orthotopic liver homotransplantations: An experimental study in the unmodified pig*. S. Afr. Med. J. 42 : 486, 1968.
- TERBLANCHE, J. y RIDDELL, A. G.: *The strategy of liver transplantation*. En: Read A. E. (ed.): *The Liver*. Butterworth & Co. Ltd. London, 1967 (págs. 321-332).
- THOMAS, W. D. y ESSEX, H. E.: *Observations on the hepatic venous circulation with special reference to the sphincteric mechanism*. Am. J. Physiol. 158 : 303, 1949.
- THOMFORD, N. R., SCHORTER, R. G. y HALLENBECK, G. A.: *Homotransplantation of the canine liver*. Arch. Surg. 90 : 527, 1965.
- TIEDEMANN, H.: *About vascularization of skin and liver transplants*. Arch. Path. Anat. 317 : 461, 1949.
- TILNEY, N. L. y MURRAY, J. E.: *Thoracic duct fistula in human being renal transplantation*. Surg. Forum 17 : 234, 1966.
- TIMMIS, H. H., ROSANOVA, A. R. Jr., LARKIN, W. B.: *Bloodless hepatic resection with an internal caval shunt*. Surg. 65 : 109, 1969.
- TISSONI, G. y CATTANI, G.: *Ueber bei Wichtigkeit der Milz bei der experimentellen Immunisierung des Kaninchens gegenden Tetanus*. Zbl. Bakt. 11 : 325, 1892.
- TOIVONEN, S. y SAXON, L.: *The simultaneous inducing action of liver and bone marrow of the Guinea pig in implantation and explantation experiments with embryos of Triturus*. Experimental Cell Research; Suppl. 3 : 346, 1955.
- TOPLEY, W. W. C.: *The role of the spleen in the production of antibodies*. J. Path. Bact. 33 : 339, 1930.
- TOULLET, F. T. y WAKSMAN, B. H.: *Role of the thymus in tolerance. IV. Specif tolerance to homografts in neonatally thymectomized mice grafted with thymus from tolerant donors*. J. Immunol. 97 : 686, 1966.
- TOUNTAS, C., MARSELOS, A. KRYAKOU, K. y KOFOKOTSIOS, N.: *Nos observations sur les transplantations hépatiques expérimentales*. Rev. Int. Hépat. 15 : 1549, 1965.
- TRENTIN, J. J.: *The immunological basis for induced tolerance to skin homografts in irradiated mice receiving bonemarrow transfusions*. Transp. Bull. 4 : 74, 1957.

- TRETBAR, L. L., BEVEN, E. G. y HERMANN, R. E.: *Homotransplantation of an auxiliary dog liver into the pelvis: Effect of portocaval shunt in the prevention of liver atrophy*. Surg. Forum 16 : 219, 1965.
- TRETBAR, L. L., BEVEN, E. G. y HERMANN, R. E.: *The effects of portacaval shunt and portal flow occlusion in canine auxiliary liver homotransplants*. Surgery 61 : 733, 1967.
- TUNNER, W. S., CARBONE, P. P., BLAYLOCK, W. K. e IRVIN, G. L. III: *Effect of thoracic duct lymph drainage on the immune response in man*. Surg. Gynecol. Obstet. 121 : 334, 1965.
- TYZZER, E. E.: *A study of inheritance in mice with reference to their susceptibility to transplantable tumours*. J. Med. Res. 21 : 519, 1909.
- UHR, J. W.: *Actinomycin D.: Its effect on antibody formation in vitro*. Science 142 : 1.476, 1963.
- ULLMANN, E.: *Experimentelle Nierentransplantation*. Wien. Klin. Wschr. 15 : 281, 1902.
- ULLMANN, E.: *Tissue and organ transplantation*. Ann. Surg. 60 : 195, 1914.
- UNGER, E.: *Nierentransplantationen*. Berl. Klin. Wschr. 1 : 573, 1910.
- UPHOFF, D. E.: *Alteration of homograft reaction by A-methopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99 : 651, 1958.
- UPHOFF, D. E.: *Preclusion of secondary phase of irradiation syndrome by inoculation of fetal hematopoietic tissue following lethal total-body irradiation*. J. Nat. Cancer Inst. 20 : 625, 1958.
- URSCHEL, H. C. y ROTH, E. J.: *Small arterial anastomoses*. Ann. Surg. 153 : 599, 1961.
- URSO, I. S., CONGDON, C. C. y OWDEN, R. D.: *Effect of foreign fetal and newborn blood-forming tissues on survival of lethally irradiated mice*. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 100 : 395, 1959.
- VABLENSIECK, W., GODDE, S., PAQUET, K. J.: SIEDEK, M., CERNY, J. Y ALBRECHT, D.: *Konservierung von Organtransplantaten*. Wiederbelebung Organersatz 4 : 62, 1967.
- VAN DIE REDAKSIE: *Transplantation of the liver*. S. Afr. Med. J. 42 : 485, 1968.
- VAN DER HEYDE, M. N., COOPER, J. R., CARTER, J. H. y WELCH, C. S.: *Survival of hepatectomized dogs with partial liver transplants*. Surgery 59 : 1.079, 1966.
- VAN DER HEYDE, M. N., SCHALM, L. y VINK, M.: *The role of functional competition in auxiliary liver transplantation*. Transplantation 5 : 78, 1967.
- VAN DER HEYDE, M. N.: *Heterotopic auxiliary liver transplantation. II. A technique for heterotopic partial liver homotransplantation in dogs*. Arch. Chir. Neerl. 18 : 285, 1966.
- VAN DIER HEYDE, M. N.: *Heterotopie auxiliaire levertransplantatie*. Nederl. T. Geneesk. 112 : 99, 1968.
- VAN DER HEYDE, M. N.: *Levertransplantatie*. Nederl. T. Geneesk. 112 : 1.823, 1968.
- VAN DER HEYDE, M. N., VIN, M., STOL, H., DICKE, H. W. y SCHALM, S. W.: *Heterotopic auxiliary liver transplantation. III. Functional competition-cause of atrophy of the auxiliary liver transplant*. Arch. Chir. Neerl. 18 : 293, 1966.
- VAN ROOD, J. J.: *Leucocyte grouping. A method and its application*. Drukkerij Pasmans Den Haag, 1962.
- VAN ROOD, J. J., VAN LEEUWEN, A. y BOSCH, L. J.: *Leucocyte antigens and transplantation immunity*. Proc. 8th. Congr. Europ. Soc. Haemat. Wien, 1961. Karger. Basel, 1962 (pág. 199).
- VAN WYK, J., LIEM, D. S. y EISEMAN, B.: *Function of cadaver liver*. Surgery 58 : 120, 1965.

- VAN WIK, J., TAIT, I. y EISEMAN, B.: *Function of livers left for graded periods within the cadaver*. Surgery 58 : 374, 1965.
- VAN WYK, J. y EISEMAN, B.: *Cold preservation of excised asanguineous livers*. Gastroenterology 51 : 207, 1966.
- VEITH, F. J., LUCK, R. J. y MURRAY, J. E.: *The effects of splenectomy on immunosuppressive regimens in dog and man*. Surg. Gynecol. Obstet. 121 : 299, 1965.
- VILLARD E. y TAVERNIER, L.: *La transplantation du rein*. Presse Med. 18 : 489, 1910.
- VINK, M.: *Liver transplantation*. Bull. Soc. Int. Chir. 26 : 493, 1967.
- VON KAULLA, K. N.: *Liver in regulation of fibrinolytic activity*. Lancet 1 : 1.046, 1964.
- VON KAULLA, K. N., KAY, H. VON KAULLA, E., MARCHIORO, T. L. y STARZL, T. E.: *Changes in blood coagulation before and after hepatectomy or transplantation in dogs venous blood*. Surg. Forum 17 : 381, 1966.
- VORONOV, U.: *Sobre el bloqueo del aparato reticuloendotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre la transplatación del riñón cada-vérico, como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación*. Siglo Med. 97 : 296, 1936.
- WAGNER, H. N. Jr., MCAFEE, J. G. y MOZLEY, J. M.: *Diagnosis of liver disease by radioisotope scanning*. Arch. Int. Med. 107 : 324, 1961.
- WAKSMAN, B. H., ARBOUYS, S. y ARNASON, B. G.: *The use of specific «lymphocyte antiserum» to inhibit hypersensitive reactions of the delayed type*. J. Exp. Med. 114 : 997, 1961.
- WEBB, W. R., DODDS, R. P., UNAL, M. O., KAROW, A. M., COOK, W. A. y DANIEL, C. R.: *Suspended animation of the hearth with metabolic inhibitors*. Ann. Surg. 164 : 343, 1966.
- WELBORN, M. B. Jr., LANIER, V. C. Jr. y FOSTER, J. H.: *Hepatotropic influence of portal blood*. Surg. Forum 17 : 381, 1966.
- WELCH, C. S.: *A note on transplantation of the whole liver in dogs*. Transp. Bull. 2 : 54, 1955.
- WELCH, C. S.: *Liver graft*. Maroc. Medical, Casablanca, 1955 (pág. 514).
- WERDER, A. A. y HARDIN, C.: Transpl. Bull. 1 : 24, 1953.
- WHANG, K. S., FISH, M. B. y POLLYCOVE, M.: *Evaluation of hepatic photoscanning with radioactive colloidal gold*. J. Nuclear Med. 6 : 494, 1965.
- WILHELM, R. E., FISHER, J. P. y COOKE, R. A.: *Experimental depletion of investigating reactions of the allergic contact type*. J. Allerg. 29 : 493, 1958.
- WILLIAMS, P. L., WILLIAMS, M. A., KOUNTZ, S. L. y DEMPSTER, W. V.: *Ultrastructural and haemodynamic studies in canine renal transplants*. J. Anat. 98 : 545, 1964.
- WILLIAMS, R., CALNE, R. Y., ANSELL, I. D., ASHBY, B. S., CULLUM, P. A., DAWSON, J. L., EDDLESTON, A. L. W. F., EVANS, D. B., FLUTE, P. T., HERBERTSON, P. M., JOYSEY, V., MCGREGOR, A. M. C., MILLARD, P. R., MURRAY-LYON, I. M., PENNA, J. R., RAKE, M. O. y SELLS, R. A.: *Liver transplantation in man. III. Studies of liver function, histology and immunosuppressive therapy*. Brit. Med. Jour. 3 : 12, 1969.
- WILLIAMSON, C. S.: *Some observations on the length of survival and function of homogenous kidney transplants. Preliminary Report*. Urol. J. 10 : 275, 1923.
- WILLIAMSON, C. S.: *Further studies on the transplantation of the kidney*. J. Urol. 16 : 231, 1926.
- WILLIER, B. H. y RAWLES, M. E.: *Developmental relations of the heart and liver in chorio-allantoic grafts of whole chick blastoderms*. Anat. Rec. 48 : 277, 1931.
- WILSON, R. E., HAGER, E. B., HAMPERS, C. L., CORSEN, J. M., MERRILL, J. P. y MURRAY, J. E.: *Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft*. New Eng. J. Med. 278 : 479, 1968.

- WILSON, R. E., RIPPEN, A., HAYES, C. R., DAGHER, R. K. y BUSCH, G. J.: *Prolonged renal allograft survival associated with antigen pretreatment*. Transpl. Proc. 1 : 290, 1969.
- WISSLER, R. W., ROBSON, F., FITCH, F., NELSON, W. y JACOBSON, L. O.: *The effects of spleen shielding and subsequent splenectomy upon antibody formation in rats receiving total body x-irradiation*. J. Immunol. 70 : 379, 1953.
- WISSLER, R. W., FITCH, F. W., LA VIA, M. F. y GUNDERSON, C. H.: *The cellular basis for antibody formation*. J. Cell. Comp. Physiol. 50 : 260, 1957.
- WOGLOM, W. H.: *Immunity to transplantable tumours*. Cancer Rev. 4 : 129, 1929.
- WOODRUFF, M. F. A., FORMAN, B. y FRASER, K. B.: *The effect of antilymphocytic serum on circulating antibody levels*. J. Immunol. 67 : 57, 1951.
- WOODRUFF, M. F. A. y FORMAN, B.: *Effect of antilymphocytic serum on suspensions of lymphocytes in vitro*. Nature. (London). 168 : 35, 1951.
- WOODRUFF, M. F. A. y SIMPSON, L. O.: *Induction of tolerance to skin homografts in rats by injection of cells from the prospective donor soon after birth*. Brit. J. Exp. Path. 36 : 94, 1955.
- WOODRUFF, M. F. A.: *Can tolerance to homologous skin be induced in the human infant at birth?* Transpl. Bull. 4 : 26, 1957.
- WOODRUFF, M. F. A.: *Postpartum induction of tolerance to homologous skin in rats*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 64 : 792, 1957.
- WOODRUFF, M. F. A. y LENNOX, B.: *Reciprocal skin grafts in pair of twins showing blood chimerism*. Lancet 2 : 476, 1959.
- WOODRUFF, M. F. A.: *The transplantation of tissues and organs* Charles C. Thomas. Springfield, 1960.
- WOODRUFF, M. A., ROBSON, J. S., ROOS, J. A. NOLAN, B. y LAMBIE, A.: *Transplantation of a kidney from an identical twin*. Lancet 1 : 1.245, 1961.
- WOODRUFF, M. F. A. y ANDERSON, N. A.: *Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats*. Nature. (London), 200 : 702, 1963.
- WOODRUFF, M. F. A. y ANDERSON, N. F.: *The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 120 : 119, 1964.
- WOODRUFF, M. F. A., ANDERSON, N. F. y ABABA, H. M.: *Experiments with antilymphocytic serum*. En: J. M. Yoffey (ed.): *The Lymphocyte in Immunology and Haemopoiesis*. Edward Arnold. London, 1966.
- WORTH, W. S.: *Distribution of plasma fatty acid before and after canine hepatic homograft*. Nature 217 : 618, 1968.
- WORTH, W. S., MILLER, N. L. y TAYLOR, P. D.: *Liver transplantation effects on canine plasma lipids*. Nature. (London). 211 : 78, 1966.
- WU, P. P. T. y MANN, F. C.: *Histologic studies of autogenous and homogenous transplants of the kidney*. Arch. Surg. 28 : 889, 1934.
- WUST, C. J.: *Actinomycin D: Effect on the immune response*. Science 143 : 1.041, 1964.
- ZAMPI, G. y SMORLESI, L.: *Does removal of a large part of the liver affect the survival of hepatic fragments grafted in the peritoneum?* Arch. de vecchi per l'anatomia pathologica e la medicina clinica. Firenze, 24 : 629, 1956.
- ZEPPA, R.: *Gastrointestinal and biliary tract conditions*. Surg. Gynecol. Obstet. 126 : 281, 1968.
- ZIMMERMAN, C. E., BUSCH, G. J., STUART, F. P., y WILSON, R. Z.: *Canine renal homografts after pretreatment with subcellular splenic antigens*. Surgery 63 : 437, 1968.

- ZOLLINGER, R. M. Jr., LINDEM, M. C. Jr., FILLER, R. M., CORSON, J. M. y WILSON, R. E.: *Effect of thymectomy on skin homograft survival in children*. New Eng. J. Med. 270 : 707, 1964.
- ZUIDEMA, G. D., GAISFORD, W. S., ABELL, M. R., BRODY, T. M., NEILL, S. A. y CHILD, C. G.: *Segmental portal arterialization of canine liver*. Surgery 53 : 689, 1963.
- ZUKOSKI, C. F., LEE, H. M. y HUME, D. M.: *The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine*. Surg. Forum 11 : 470, 1960.
- ZUKOSKI, C. F., CALLAWAY, J. M. y RHEA, W. G.: *Tolerance to a canine renal homograft induced by prednisolone*. Surg. Forum 14 : 208, 1963.
- ZUKOSKI, C. F., CALLAWAY, J. M. y RHEA, W. G. Jr.: *Prolonged acceptance of a canine renal allograft achieved with prednisone*, Transplantation 3 : 380, 1965.